

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der

Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. L. E. French

**Proaktive Therapie des Atopischen Ekzems**

**– Eine systematische Vergleichsbeurteilung von Therapieformen auf Basis  
kontrollierter Studiendaten**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Nora Aszodi

Aus

Budapest

Jahr

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. Andreas Wollenberg

Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Braun-Falco

Prof. Dr. P. Kufer

Prof. Dr. E. von Mutius

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: -----

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 01.10.2020

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Einleitung.....	8
1.1. Das Atopische Ekzem.....	8
1.1.1. Epidemiologie und klinisches Bild des AE.....	8
1.1.2. Pathogenese des Atopischen Ekzems.....	9
1.1.3. Diagnose des Atopischen Ekzems.....	10
1.1.4. Klinische Scores zur Bestimmung der Krankheitsaktivität.....	11
1.2. Therapie des Atopischen Ekzems.....	14
1.3. Vergleichsparameter der proaktiven Therapie.....	18
1.3.1. Klinische Vergleichsparameter.....	18
1.3.2. Anzahl der Patienten mit einem Rückfall.....	19
1.3.3. Mediane Zeit bis zum Rückfall.....	19
1.3.4. Relative und Absolute Risikoreduktion.....	19
1.3.5. Inzidenzratendifferenz und Inzidenzratenrisiko.....	20
1.3.6. Kumulative Inzidenzen und $ARR_{w12}$ .....	20
1.3.7. Nebenwirkungsprofil.....	21
2. Zielsetzung der Arbeit.....	22
3. Planung und Methodik.....	23
3.1.Literaturrecherche.....	23

3.1.1. Suchkriterien.....	23
3.1.2. Elektronische Datenbanksuche.....	24
3.1.3. Erweiterte Suche.....	24
3.2. Bewertung der Methodischen Qualität der untersuchten Studien.....	24
3.3. Auswertung.....	27
3.3.1. Datenextraktion.....	27
3.3.2. Statistische Analyse und Metaanalyse.....	30
3.3.3. Kumulative Inzidenzen.....	31
3.3.4. Erfassung des Nebenwirkungsprofils.....	32
3.3.5. Beurteilung der gewählten Vergleichsparameter.....	32
4. Datenanalyse und Ergebnisse.....	34
4.1. Auswahl einzuschließende Studien .....	34
4.2. Methodische Qualität der Studien.....	36
4.3. Zusammenfassung der extrahierten Studiendaten.....	38
4.3.1. Vergleich der Studienparameter.....	38
4.3.2. Auswertung der extrahierten Daten.....	39
4.3.3. Wirksamkeitsvergleich in der statistischen Analyse und Metaanalyse.....	44
4.3.4. Analyse der $ARR_{w12}$ .....	49
4.4. Sicherheitsprofil der Studienmedikamente.....	52

4.5. Vergleich der Parameter zur Eignungsbeurteilung.....	54
5. Diskussion.....	58
5.1. Auswahl der eingeschlossenen Studien.....	58
5.2. Eignung der Parameter zur Vergleichsbeurteilung.....	59
5.3. Bewertung der Ergebnisse.....	67
5.3.1. Beurteilung der Therapieeffektivität.....	67
5.3.2. Kritische Wertung der Überlegenheit von FP Creme.....	70
5.3.3. Wertung der Ergebnisse im Kontext früherer Arbeiten.....	72
5.4. Schlussfolgerung und Ausblick.....	74
6. Zusammenfassung.....	76
7. Literaturverzeichnis.....	78
8. Abbildungsverzeichnis.....	81
9. Anhang.....	82
10. Danksagung.....	88
11. Eidesstattliche Versicherung.....	89

## **Abkürzungsverzeichnis**

AE	Atopisches Ekzem
AdE	Adverse Event
AP	Acute phase
ARR	Absolute Risikoreduktion
ARR <sub>w12</sub>	Absolute Risikoreduktion Woche 12
cDLQI	Children Dermatology Life Quality Index
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Ekzema Area and Severity Index
FLG	Filaggrin-Gen
FP	Fluticason proprionat
IBE	Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie
IGA	Investigator´s Global Assessment
IRD	Inzidenzratendifferenz
IRR	Incidence Rate Ratio/ Inzidenzratenverhältnis
KI	Konfidenzintervall
MPA	Methylprednisolon aceponat
MP	Maintenance phase
NNT	Number-needed-to-treat
NR	Not reported
OSP	Open stabilization phase
PSGA	Physician Static Global Assessment
RCT	Randomisiert-kontrollierte Studien
RD	Risk difference
RR	Relatives Risiko

RRR	Relative Risikoreduktion
SAE	Serious Adverse Event
SCORAD	Scoring of Atopic Dermatitis
TAC	Tacrolimus
TCI	Topische Calcineurininhibitoren
TCS	Topische Kortikosteroide
TE	Treatment effect
TIS	Three item severity score
VAS	Visuelle Analogskala

## **1. Einleitung**

In der vorliegenden Arbeit sollen das proaktive Therapiekonzept beim Atopischen Ekzem (AE) näher beleuchtet werden und Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer intermittierenden Therapie mit topischen Glukokortikoiden der Klasse III und dem topischen Calcineurininhibitor Tacrolimus getroffen werden. Zusätzlich sollen die untersuchten Vergleichsparameter zur Analyse der unterschiedlichen Therapieregime definiert und auf Ihre Anwendbarkeit geprüft werden.

Hierfür werden zunächst alle notwendigen Hintergründe erläutert.

### **1.1 . Das Atopische Ekzem**

#### **1.1.1. Epidemiologie und klinisches Bild des AE**

Das Atopische Ekzem (AE, Neurodermitis, Atopische Dermatitis) ist eine entzündliche, chronisch rezidivierende, in Schüben verlaufende und mit einem intensiven Juckreiz einhergehende Hauterkrankung, die bis zu 20% der Kinder betrifft.

[1] Damit ist das AE die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des frühen Kindesalters. [2] Insbesondere in den industrialisierten Ländern stieg die Inzidenz des AE in den letzten drei Jahrzehnten auf das Zwei- bis Dreifache an. [3]

Die klinischen Manifestationsformen des AE sind variabel. Je nach Alter der Patienten und Schweregrad der Erkrankung kann sich ein unterschiedliches klinisches Bild präsentieren. [4]

Kennzeichnend für das klinische Bild des AE sind unscharf begrenzte Erytheme, erythematöse Papeln und Plaques, Exkoriationen und eine Xerosis cutis. Im Laufe der Erkrankung können zusätzlich Hypo- oder Hyperpigmentierungen und eine Lichenifikation auftreten. Bakterielle und virale Superinfektionen können ebenso das klinische Bild begleiten. [5]

Auch sogenannte Atopiestigmata, wie eine doppelte Unterlidfalte (Dennie-Morgan-Zeichen), eine laterale Ausdünnung der Augenbrauen (Herthoge-Zeichen), ein weißer Dermographismus oder eine Hyperlinearität der Handinnenflächen (Ichthyosis-Hand) können das klinische Bild prägen. [6]

Die Bedeutung des AE spiegelt sich auch im sozioökonomischen Kontext wider. Nicht nur durch die Erkrankung bedingte direkte Kosten, auch die durch Arbeitsunfähigkeit



oder Reduzierung der Arbeitsleistung verursachten indirekten Kosten können sehr hoch sein. Die Gesamtkosten des AE belaufen sich pro Jahr in den USA auf mehrere Millionen US-Dollar (\$364 Millionen bis \$3.8 Milliarden USD), vergleichbar mit Psoriasis vulgaris (\$650 Millionen) und Asthma bronchiale (\$14 Milliarden). [7] Eine in Deutschland durchgeführte Untersuchung des Berliner Zentrums für Public Health berechnete für das Jahr 2000 in Deutschland direkte Kosten für das AE von 5041 DM pro Jahr und pro Kind, sowie indirekte Kosten in Höhe von 3606 DM. [8]

Auch Folgeerkrankungen, wie Reduzierung der Schlaf- und der Lebensqualität, Leistungsabnahme oder schulische Einschränkungen können eine entscheidende Rolle spielen. Durch ein stigmatisierendes Äußeres kann die Teilhabe an der Gesellschaft, in der Partnerschaft und am Arbeitsplatz eingeschränkt sein. Im Extremfall können soziale Isolation, Depressionen, Angststörungen oder andere psychische Folgeerkrankungen daraus resultieren. [9-11]

### **1.1.2. Pathogenese des Atopischen Ekzems**

Das Atopische Ekzem ist eine entzündliche Dermatose, der ein multifaktorielles Geschehen zugrunde liegt. Genetische Risikofaktoren spielen dabei eine entscheidende Rolle – wenn ein Elternteil erkrankt ist, so erhöht sich das Erkrankungsrisiko des Kindes auf das Doppelte, bei zwei betroffenen Elternteilen auf das Dreifache. [1, 3] Bis heute wurden 32 prädisponierende Loci, die zur Pathogenese des AE beitragen, identifiziert. Ein bedeutender Risikofaktor ist eine Mutation im Filaggrin-Gen (FLG) [12]. FLG kodiert für sieben Proteine, darunter Filaggrin und Filaggrin-2. Das Stratum granulosum der Epidermis speichert Profilaggrin in zytoplasmatische Granula, wobei durch Modifikationen des Profilaggrins aktives Filaggrin entsteht, welches an der Quervernetzung zwischen den Keratinfilamenten beteiligt ist und so wesentlich zur Hautbarriere beiträgt. [13] Durch eine „Loss-of function“-Mutation des FLG kann die Hautbarriere nicht hinreichend aufrechterhalten werden, sodass ein erhöhter transepidermaler Wasserverlust (TEWL) mit einer Trockenheit der Haut und reduzierter Hautbarriere die Folge ist. [14] Etwa 10% der europäischen Bevölkerung ist Träger einer FLG Mutation, bis zu 60% der Mutationsträger sind aber nicht an einem AE erkrankt. [12] Dennoch ist die Mutation

relevant – Patienten mit einem AE, die eine FLG-Mutation aufweisen haben häufiger ein ausgeprägteres klinisches Bild, sind häufiger von Komplikationen durch Superinfektionen betroffen und leiden häufiger an Begleiterkrankungen wie Allergien und Asthma bronchiale. [13]

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Pathogenese ist eine beim AE bestehende Th2-Dysbalance. In den Ekzempläsionen beim AE findet sich eine stark erhöhte Anzahl an TH2-Zellen. Dies hat zur Folge, dass proinflammatorische Zytokine, darunter IL-4 und IL-13, vermehrt freigesetzt werden. [15] Diese Interleukine spielen nicht nur eine entscheidende Rolle bei der Entzündungsreaktion der Haut, sondern reduzieren die FLG-Expression, verringern die Zahl der antimikrobiellen Peptide und aktivieren Mastzellen und eosinophile Granulozyten, sodass ein Anstieg des Gesamt-IgE daraus resultiert. [14]

Neben dem genetischen Einfluss und den immunologischen Mechanismen tragen auch neuroimmunologische Faktoren, wie vasodilatativ wirkende Neuropeptide und Störungen der Hautbarriere durch eine veränderte Lipidzusammensetzung zur Krankheitsentwicklung bei. Diverse Umweltfaktoren, wie eine westliche Diät, hoher Bildungsstand oder urbane Wohnverhältnisse können ebenso eine Rolle in der Entwicklung des AE spielen. [3, 12]

### **1.1.3. Diagnose des Atopischen Ekzems**

Die Diagnose des AE wird rein klinisch gestellt. Die ersten diagnostischen Kriterien für das AE wurden 1980 von Hanifin und Rajka definiert. Nach Hanifin und Rajka müssen für die Diagnose eines AE mindestens drei der vier Major Kriterien (Ekzemplaques, Juckreiz, Chronischer Verlauf, positive Eigen- oder Familienanamnese auf Atopie) und mindestens drei der 23 Minor Kriterien erfüllt sein. (Tab. 1) [6] Auch bei anderen Kriterien zur Diagnose eines AE dominieren eine altersentsprechende Verteilung der charakteristischen Ekzemmmorphe bei gleichzeitig ausgeprägtem Juckreiz. [16]

**Tabelle 1,** Diagnosekriterien des AE nach Hanifin und Rajka

Major Kriterien	Minor Kriterien
Juckreiz	Xerosis cutis
Typische Morphe und Lokalisation	Ichthyosis-Hand, Ichthyosis-Fuß
Chronischer oder chronisch-rezidivierender Verlauf	Dennie-Morgan-Falte
Positive Eigen- oder Familienanamnese für Atopie	Atopische Gesichtsblasser
	Weißer Dermographismus
	Keratosis pilaris
	Erhöhtes Gesamt IgE
	Mamillenekzem
	Hand-, Fußekzem
	Cheilitis
	Keratokonius
	Periorbitale Schatten
	Positive Prick-Test (Typ I Allergien)
	Beginn im Kindesalter
	Tendenz zu Hautinfektionen
	Rezidivierende Konjunktivitis
	Anteriore subkapsuläre Katarakt
	Vordere Halsfalten
	Juckreiz beim Schwitzen
	Unverträglichkeit ggü Wolle
	Pityriasis alba
	Nahrungsmittelunverträglichkeit
	Triggerung durch emotionalen Stress, Umweltfaktoren

**Tab. 1 Diagnosekriterien des AE nach Hanifin und Rajka,** Die klinische Diagnose des AE wird durch die Kriterien nach Hanifin und Rajka erleichtert. Zur Diagnosestellung müssen drei Majorkriterien sowie mindestens drei Minorkriterien erfüllt sein.

Begleit- oder Folgeerkrankungen des AE spielen im klinischen Alltag eine wichtige Rolle und können die Diagnosestellung begleitend unterstützen. Asthma bronchiale und Rhinokonjunktivitis allergica gehören wie das AE dem atopischen Formenkreis an und können begleitend zu einem AE auftreten oder sind in der Familienanamnese gehäuft zu finden. [1]

#### 1.1.4. Klinische Scores zur Bestimmung der Krankheitsaktivität

Ein AE kann mild, moderat oder schwer verlaufen. Neben der subjektiven Beurteilung des Schweregrades durch den Patienten selbst, oder durch Mitmenschen, wurden verschiedene objektive Methoden zur Bestimmung der Krankheitsaktivität des AE entwickelt.

Zur Beurteilung der Schwere und Ausbreitung des Ekzems eignet sich unter anderem der Investigator Global Assessment Scale (IGA), welcher die Krankheitsaktivität von 0 („clear“) bis 4 („severe“) anhand klinischer Zeichen wie Erythem, Papeln, Lichenifikation und Krusten einteilt. (Tab. 2) Die Zuteilung erfolgt durch die

Gesamteinschätzung des behandelnden Arztes. Ein standardisiertes Vorgehen ist nicht etabliert.

**Tabelle 2**, Investigator Global Assessment Scale (IGA)

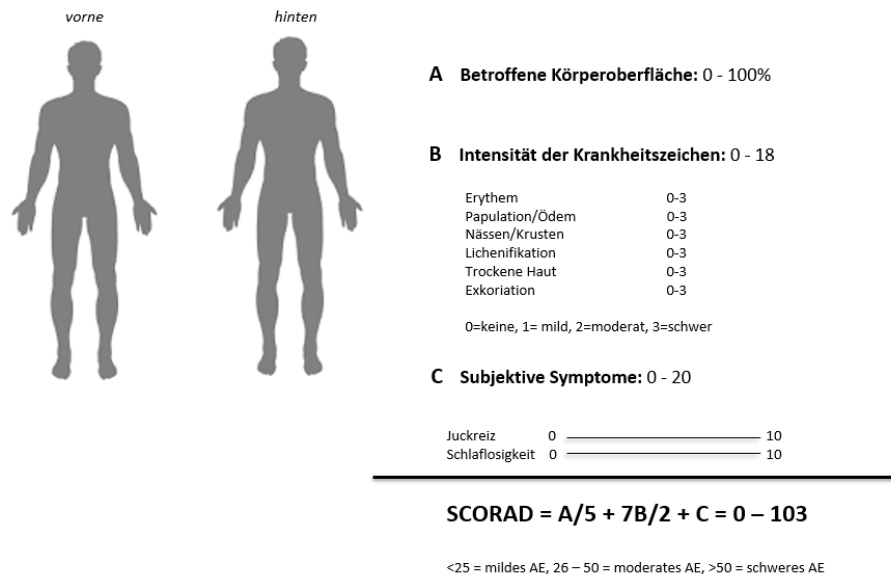
Krankheitsaktivität	Klinisches Bild
<b>0 – Clear</b> (Erscheinungsfrei)	Kein Erythem/Papeln/Nässen/Krusten/Lichenifikation Postinflammatorische Hypo-/ Hyperpigmentierungen sind möglich
<b>1 – Almost Clear</b> (Fast erscheinungsfrei)	Kaum sichtbares Erythem/Papeln/minimale Lichenifikation Kein Nässen oder Krusten
<b>2 – Mild</b> (Mild)	Mildes Erythem/Papeln/Lichenifikation Kein Nässen oder Krusten
<b>3 – Moderat</b> (Moderat)	Deutlich sichtbares Erythem/Papeln/Lichenifikation Nässen oder Krusten können vorhanden sein
<b>4 – Severe</b> (Schwer)	Schweres Erythem/Papeln/Lichenifikation Nässen oder Krusten können vorhanden sein Großflächiger Befall

**Tab. 2 Investigator Global Assessment Scale (IGA)**, IGA erfasst die klinischen Zeichen des Ekzems: Erythem, Papeln, Nässen, Krusten, Lichenifikation. Betrachtet wird dabei die Gesamterscheinung der Läsionen des Patienten. Es werden nicht die einzelnen Hautveränderungen beurteilt.

Ein genaueres und besser reproduzierbares Verfahren ist die Bestimmung des Ekzema Area and Severity Index (EASI). Dieser erfasst sichtbare Zeichen, also den Anteil der betroffenen Körperoberfläche, sowie den Schweregrad der ekzemtypischen Morphe – Erythem, Exkoration, Infiltration/Ödem, Lichenifikation. Ebenso eignet sich der durch die European Task Force of Atopic Dermatitis entwickelte Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) zur Erfassung der Krankheitsaktivität. (Abb. 1) Zusätzlich zu den erfassten Werten im EASI werden die objektiven Zeichen Krusten/Nässen und die Trockenheit der unbefallenen Haut beurteilt, sowie die subjektiven Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit des Patienten durch eine visuelle Analogskala erfasst. Die Ausdehnung, die Intensität und die subjektiven Symptome des Patienten ergeben

anhand einer Formel den SCORAD-Wert und ermöglichen Rückschlüsse auf den aktuellen Schweregrad der Erkrankung. [17] Da objektive Zeichen und subjektive Symptome in den Gesamtwert eingehen, spricht man von einem „composit score“. [18]

**Abbildung 1** Berechnung SCORAD



**Abb. 1 Berechnung SCORAD** (Abbildung von Nora Aszodi) Der Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) berechnet sich aus folgenden Parametern: Die Ausdehnung der Erkrankung (**A**), gemessen an der betroffenen Körperoberfläche in Prozent (%), die Intensität (**B**), bestimmt durch den Grad der Ausprägung 0 bis 3 (0=keine, 1=mild, 2=moderat, 3=schwer) von Erythem, Papeln, Nässen, Lichenifikation, Trockenheit, Exkoriation und die subjektiven Symptome (**C**) Juckreiz und Schlaflosigkeit, erfasst durch eine visuelle Analogskala. Anhand der Formel  $SCORAD = A/5 + 7B/2 + C$  lässt sich der SCORAD Wert ermitteln. SCORAD <25 entspricht einem milden Atopischen Ekzem (AE), 26-50 einem moderaten AE und >50 einem schweren AE.

Die objektiven Maße beziehen sich nur auf die klinisch sichtbaren Ekzemmorphe. Neben den sichtbaren Zeichen von Ekzemen liegt beim Atopischen Ekzem eine mit bloßem Auge nicht sichtbare minimale Entzündung, eine Mikroinflammation der Haut vor. [19] Diese kann mittels Hautfunktionsmessungen eruiert werden.

Um begleitend die Auswirkungen der durch die Erkrankung verursachten psychischen Belastungen und Verminderung der Lebensqualität beurteilen zu können sind

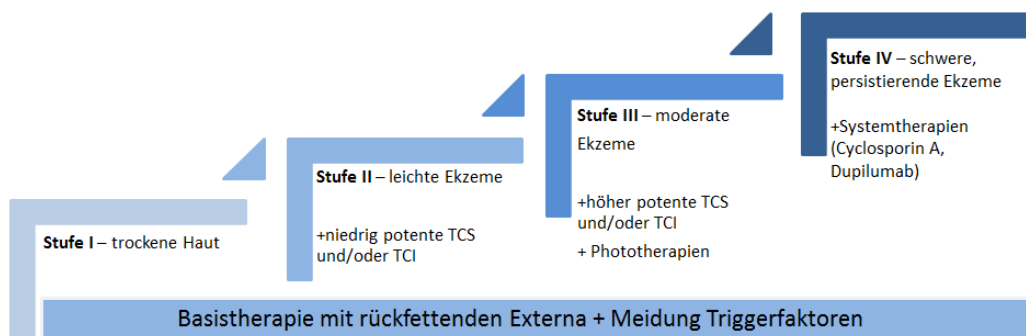
Fragebögen, wie der Dermatology Life Quality Index (DLQI) für Erwachsene oder der Children Dermatology Life Quality Index (cDLQI) für Kinder, geeignet. [20]

## 1.2. Therapie des Atopischen Ekzems

Aufgrund der Belastung der Patienten, dem Risiko für Begleit- oder Folgeerkrankungen und den ökonomischen Einflüssen des AE ist eine langfristige und adäquate Therapie der Patienten unerlässlich.

Die Behandlung des AE sollte stets angepasst an den Schweregrad und das Alter des Patienten nach einem Stufenschema, wie auch in den Leitlinien [21-23] dargestellt, erfolgen. (Abb. 2)

**Abbildung 2** Stufentherapie des Atopischen Ekzems



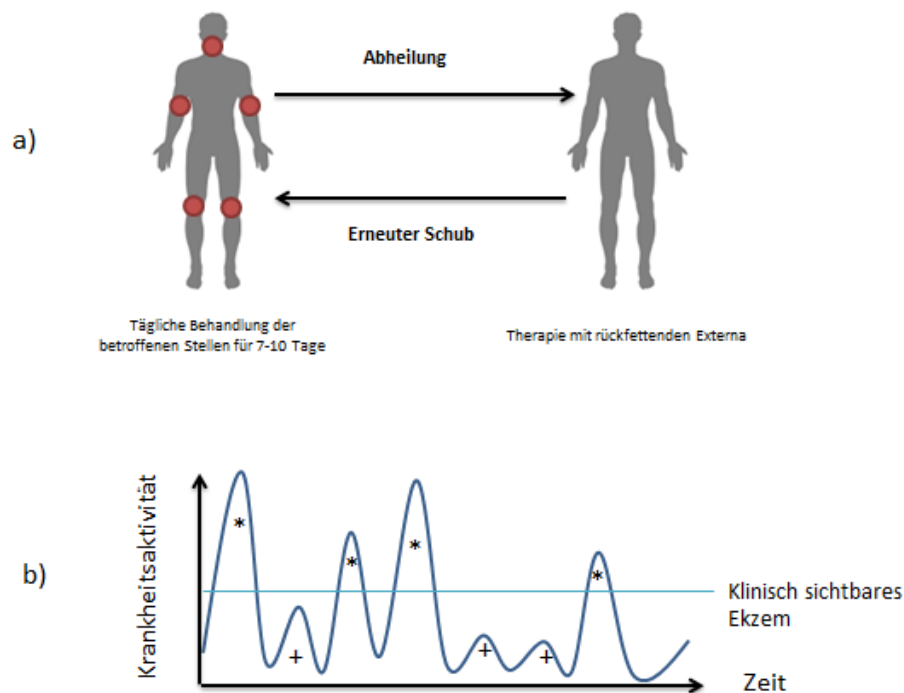
**Abb. 2 Stufentherapie des Atopischen Ekzems** (Abbildung von Nora Aszodi) Die Therapie des Atopischen Ekzems (AE) gliedert sich in vier Stufen. Die Basis bildet bei allen Stufen eine Therapie mit rückfettenden Externa und eine Meidung von Triggerfaktoren. Bei milden Ekzemen (**Stufe II**) sind niedrig potente Steroide (TCS) oder der topische Calcineurininhibitoren (TCI) Mittel der Wahl. Bei moderaten Ekzemen (**Stufe III**) sollte die Therapie mit höher potenten TCS und/oder TCI durchgeführt werden. Bei Bedarf kann die Therapie durch eine Phototherapie erweitert werden. Bei schweren, persistierenden Ekzemen (**Stufe IV**) kann die Therapie durch Systemtherapien verstärkt werden. [21-23]

Die Basis bildet dabei eine intensive, mindestens zweimal tägliche, rückfettende Therapie mit Externa. Eine Reduzierung der Hauttrockenheit, des transepidermalen Wasserverlustes und eine Stärkung der Hautbarriere stehen dabei im Vordergrund. Zusätzlich sollten Triggerfaktoren des AE, wie das Tragen von Wolle, Exposition

gegenüber Tabakrauch oder emotionaler Stress gemieden werden. Begleitend zur Basistherapie werden Ekzemherde mit antiinflammatorischen Cremes oder Salben behandelt. Besonders topische Glukokortikoide (TCS) oder topische Calcineurininhibitoren (TCI) haben sich hierfür gut bewährt. [24]

Eine Anwendung kann reaktiv erfolgen, indem neu aufgetretene Ekzemherde für einige Tage während des akuten Schubes mit TCS oder TCI behandelt und so zur Abheilung gebracht werden. Nach der Abheilung erfolgt eine Therapie lediglich mit rückfettenden Externa bis zu einem neuen Schub, welcher dann erneut antiinflammatorisch therapiert wird. (Abb. 3)

**Abbildung 3** Reaktive Therapie des Atopischen Ekzems



**Abb. 3 Reaktive Therapie des Atopischen Ekzems** (Abbildung von Nora Aszodi) **a)** Im Rahmen einer reaktiven Therapie werden klinisch sichtbare Ekzeme ( ) mit täglicher Anwendung von TCS oder TCI zur Abheilung gebracht. Sofern kein klinisch sichtbares Ekzem vorliegt, erfolgt lediglich eine täglich rückfettende Therapie mit Externa. Bei erneut sichtbarem Ekzem (**erneuter Schub**) finden abermals TCS oder TCI für einige Tage Anwendung. **b)** Die Krankheitsaktivität spiegelt sich in der Intensität und Zahl der Ekzeme über einen definierten Zeitraum wider. Eine reaktive Therapie behandelt lediglich klinisch sichtbare Ekzeme (\*) und hat keinen Einfluss auf die klinisch nicht sichtbare Mikroinflammation (+).

Neben einer reaktiven topischen Therapie hat sich die proaktive Therapie in den vergangenen Jahren zunehmend etabliert. Der Begriff „proaktive Therapie“ wurde im Jahr 2009 von Wollenberg et al. eingeführt und bezeichnet eine langfristige, intermittierende Anwendung von TCS oder TCI beim AE mit dem Ziel, die Schubrate der Erkrankung zu reduzieren. [23] Bei einem proaktiven Therapiekonzept wird eine topische Therapie mit TCS oder TCI nicht nur im akuten Schub durchgeführt (reaktive Therapie), sondern die rezidivfreudigen Areale langfristig und intermittierend zu fest definierten Zeiten behandelt. (Abb. 4) Zu Beginn der Therapie müssen auch hier Läsionen mit einer täglichen Anwendung von TCS oder TCI zur Abheilung gebracht werden (Induktionstherapie). Anschließend werden jedoch die Areale, in denen das Ekzem häufig rezidiert, zweimal wöchentlich für einen Zeitraum von mehreren Monaten bis Jahren antientzündlich behandelt. Sollte es unter dieser zweimal wöchentlichen Anwendung von TCS oder TCI zu einer erneuten Verschlechterung des Hautbefundes kommen, so wird in einem solchen akuten Schub erneut TCS oder TCI für einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen täglich angewendet, bis eine Abheilung erreicht ist. Anschließend kehren der Patient und der behandelnde Arzt erneut zu einer zweimal wöchentlichen Anwendung zurück. [25]

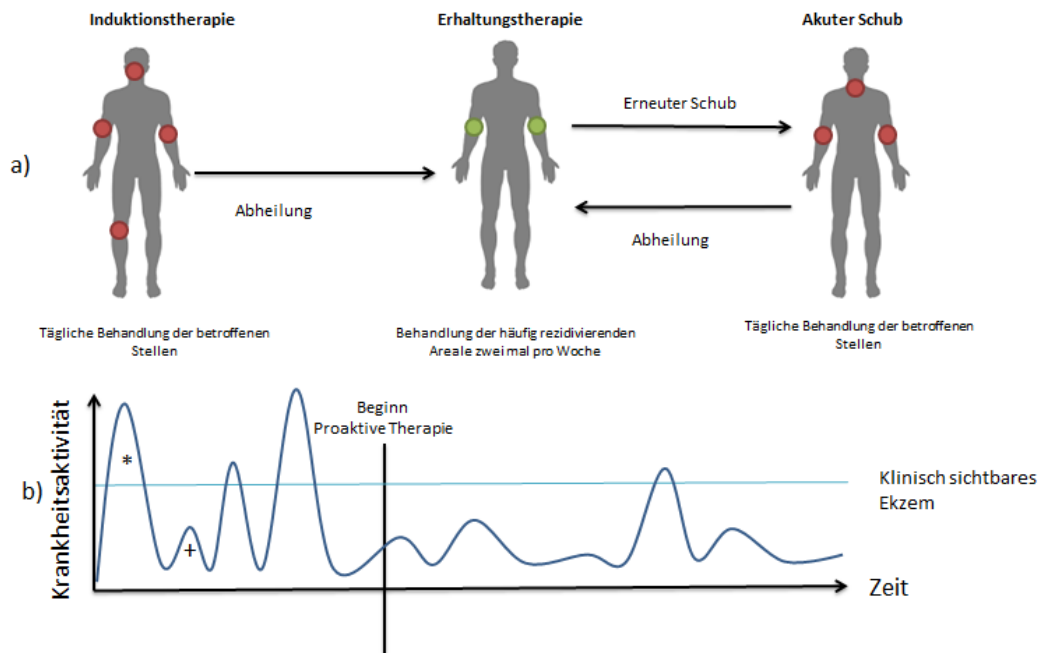
Diesem Therapieansatz liegt die Mikroinflammation der Haut, der Defekt der Hautbarriere und ein erhöhter transepidermaler Wasserverlust zugrunde, der sowohl in der läsionalen, als auch in der nicht-läsionalen Haut besteht. [19, 26]

Mit Hilfe der kontinuierlichen und intermittierenden proaktiven Therapie wird diese Mikroinflammation effektiv reduziert und die Hautbarriere gestärkt. Damit werden die wesentlichen Ziele der proaktiven Therapie, welche die Reduzierung der Schubrate und die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten sind, erreicht. [27]

Untersuchungen konnten zusätzlich zeigen, dass eine proaktive Therapie eine Reduzierung der Gesamt-IgE-Werte und auch spezifischer IgE-Werte gegenüber Hausstaubmilben bewirken kann. Somit kann eine protektive Wirkung der proaktiven Therapie gegenüber Aeroallergenen angenommen werden. [28, 29]



## Abbildung 4 Proaktive Therapie des Atopischen Ekzems



**Abb. 4 Proaktive Therapie des Atopischen Ekzems** (Abbildung von Nora Aszodi) **a)** Die proaktive Therapie gliedert sich in eine Induktionsphase mit einer täglichen Behandlung der Ekzempläsionen (●) bis zur Abheilung und einer Erhaltungstherapie mit einer Behandlung der häufig rezidivierenden Areale (●) zweimal pro Woche mit TCS oder TCI. Bei einem erneuten akuten Schub erfolgt eine tägliche Behandlung mit TCS oder TCI. **b)** Ziel der proaktiven Therapie ist eine Reduzierung der Krankheitsaktivität, indem die Schubrate gesenkt wird und weniger sichtbare Ekzeme (\*) auftreten. Ebenso kann auch die Mikroinflammation günstig beeinflusst werden (+).

Ein weiterer Vorteil der proaktiven Therapie ist die Verbesserung des Krankheitsmanagements des Patienten. Behandlungen erfolgen nicht mehr nur im akuten Schub, wenn sich der Hautbefund stark verschlechtert und die Belastung des Patienten so groß ist, dass er sich beim Arzt vorstellt, sondern zu voraus festgelegten Zeiten. Zusätzlich bewirken regelmäßige, in festen Abständen stattfindende Termine eine Verbesserung der Compliance, insbesondere was die Basispflege mit rückfettenden Externa betrifft und der Arzt-Patienten Beziehung, da Termine nicht mehr unter dem Druck einer akuten Exazerbation stattfinden. [30]

In den meisten Fällen reicht eine topische Behandlung beim AE aus. Manche Patienten bedürfen aber aufgrund eines sehr stark ausgeprägten (SCORAD >50) oder

therapierefraktären Atopischen Ekzems einer Systemtherapie. Zugelassen sind dafür in Deutschland momentan (Mai 2019) der Calcineurininhibitor Cyclosporin A und Dupilumab, ein monoklonaler AK gegen IL-4 und IL-13. Als Zweitlinien-Therapie, im Rahmen eines individuellen Heilversuches, sind Methotrexat, Azathioprin oder Mycophenolatmofetil mögliche Behandlungsoptionen. [21]

Neben topischer und systemischer Therapie besteht die Möglichkeit einer Phototherapie mit UVA1 oder Schmalspektrum UVB. [1]

Zusätzlich sollten alle Therapiemodalitäten mit einer Aufklärung über die Krankheitsursache und Krankheitsmanagement, gegebenenfalls im Rahmen von Schulungen, ergänzt werden.

### **1.3. Vergleichsparameter der proaktiven Therapie**

Eine proaktive Therapie kann mit TCS oder TCI, sowie zweimal oder dreimal wöchentlich durchgeführt werden. Um eine Vergleichbarkeit und damit Wirksamkeitsbeurteilung der unterschiedlichen Therapieregime zu ermöglichen müssen zunächst die möglichen Vergleichsparameter erläutert werden.

#### **1.3.1. Klinische Vergleichsparameter**

Im Rahmen von klinischen Studien zur proaktiven Therapie des AE können verschiedene klinische Parameter repetitiv erfasst werden, die die Krankheitsaktivität widerspiegeln. Dazu zählen subjektive Parameter, wie die Intensität von Juckreiz, die Beeinträchtigung der Schlafqualität und die Beurteilung des Therapieerfolges durch den Patienten selbst anhand von Ratingskalen.

Genauere Vergleichsparameter sind jedoch objektive Beurteilungsmöglichkeiten, wie EASI, IGA oder vergleichbare Endpunkte. Die European Task Force on Atopic Dermatitis empfiehlt zur Erfassung des Gesamtschweregrades den SCORAD, der objektive und subjektive Symptome erfasst. [1] Je exakter und standardisierter dabei die Kriterien zur Erfassung der klinischen Symptomatik sind, desto genauer kann der Schweregrad und der Krankheitsverlauf des AE angegeben werden und desto besser ist die Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Studien.

### **1.3.2. Anzahl der Patienten mit einem Rückfall**

Die Anzahl der Patienten mit einem Rückfall („Number of patients relapsed“) entspricht der Gesamtzahl der Patienten, die während der untersuchten Studiendauer mindestens einen Rückfall (auch relapse, flare, Schub, Exazerbation genannt) erlitten. Ein Rückfall wird als eine Exazerbation des Atopischen Ekzems unter proaktiver Therapie definiert. Dies wird anhand von verschiedenen objektiven (SCORAD, EASI, o.Ä.) und subjektiven (Juckreiz, Einschränkung der Schlafqualität) Parametern erfasst.

### **1.3.3. Mediane Zeit bis zum Rückfall**

Die Mediane Zeit bis zum Rückfall („Median time to relapse“) ist festgelegt als der Zeitpunkt, bei der die Hälfte der untersuchten Patienten einen Rückfall (hier: Exazerbation des AE) erlitten hat. Sie lässt sich entweder aus dem Fließtext und den Tabellen oder aus den publizierten Kaplan-Meier Diagrammen extrahieren.

### **1.3.4. Relative und Absolute Risikoreduktion**

Die absolute (ARR) und relative Risikoreduktion (RRR) können herangezogen werden, um die Effektivität einer neuen Therapie (z.B. proaktive Therapie) gegenüber einer anderen Therapieform (z.B. reaktive Therapie) zu prüfen.

Die ARR beschreibt die Differenz der absoluten Risiken (AR) für eine AE-Exazerbation zwischen der proaktiven und reaktiven Therapieform. Das absolute Risiko beschreibt das Risiko der untersuchten Gruppe eine Exazerbation des Ekzems zu erleiden. Die Differenz der AR in der Verum- und Placebo-Gruppe entspricht der ARR und wird auch als Risikodifferenz (RD) bezeichnet. Aus dem Kehrwert ( $1/ARR$ ) lässt sich die Number needed to treat (NNT) berechnen, also die Zahl der Patienten, die in der gegebenen Studiendauer proaktiv behandelt werden müssen, damit ein Patient von der Intervention profitiert.

Die RRR beschreibt hingegen die prozentuale Risikoänderung für eine AE-Exazerbation zwischen der proaktiven und reaktiven Therapiegruppe.

Beide Maßzahlen beziehen sich im Regelfall auf die Risikoänderungen für eine AE-Exazerbation zum jeweiligen Studienende.

### **1.3.5. Inzidenzratendifferenz und Inzidenzratenrisiko**

Die ARR und RRR haben den Nachteil, dass ihre Berechnung auf die Zahl der Patienten, die bis zum Studienende einen Rückfall erlitten haben („Number of patients relapsed during study“) beruht. Somit können sie einer erheblichen Verzerrung unterliegen, wenn Studien mit unterschiedlicher Studiendauer (z.B. 4 Monate und 12 Monate) verglichen werden. Zusätzlich kann eine Verzerrung durch unterschiedlich große Studienpopulationen (z.B. 54 Patienten und 250 Patienten) entstehen.

Um Studien mit unterschiedlicher Dauer und unterschiedlichen Studienpopulationsgrößen statistisch besser miteinander vergleichen zu können, ist eine Berechnung von Inzidenzratendifferenz (IRD) und Inzidenzratenverhältnis (Incidence Rate Ratio, IRR) möglich. Unter Inzidenz versteht man die Häufigkeit eines Ereignisses (z.B. AE-Exazerbation) zu einem fest definierten Zeitpunkt. Die Inzidenzrate (IR) ist die Zahl der Patienten mit einer AE-Exazerbation zu einem fest definierten Zeitpunkt im Verhältnis zu der Gesamtzahl der Patienten, die an der jeweiligen Studie teilgenommen haben und somit dem Risiko einer Exazerbation ausgesetzt waren. Aus der Inzidenzrate können die Inzidenzratendifferenz und das Inzidenzratenrisiko, analog zu ARR und RRR bestimmt werden.

Auch aus der IRD lässt sich anhand der Formel  $1/IRD$  die Number need to treat (NNT) berechnen. Diese NNT entspricht der Anzahl der Patienten, die über den gewählten Zeitraum behandelt werden müssen, damit ein Patient von der Therapiemaßnahme (hier: proaktive Therapie) profitiert.

### **1.3.6. Kumulative Inzidenzen und $ARR_w$**

Um Parameter zu erhalten, welche die Therapieeffektivität nicht zum Studienende erfassen und damit einen Vergleich von unterschiedlich langen Studien erschweren, können aus den Kaplan-Meier-Kurven die kumulativen Inzidenzen der Erscheinungsfreiheit (z.B. keine AE-Exazerbation) extrahiert werden. Aus den Inzidenzen in der Verum- und Placebo-Gruppe lässt sich somit die Absolute Risikoreduktion zu einem fest definierten Zeitpunkt (x) ( $ARR_{wx}$ ) und die Number Needed to treat ( $NNT_{wx}$ ) zu einem fest definierten Zeitpunkt (x) berechnen. Die  $NNT_{wx}$  entspricht in diesem Kontext der Zahl der Patienten die bis Woche x behandelt werden müssen, damit ein Patient von der Intervention profitiert. Der sinnvollste

Vergleichszeitpunkt sollte anhand des klinischen Verlaufs der untersuchten Erkrankung und der gegebenen Studiendauern gewählt werden. Die so ermittelten Werte liefern einen Punktschätzwert, der es ermöglicht, Studien mit unterschiedlicher Studiendauer zu vergleichen. Die Werte sind leicht bestimmbar, ohne dass eine statistische Berechnung notwendig ist. Gleichzeitig erhält man aber Werte, die leicht verständlich und intuitiv sind und für den Leser eine schnelle und bessere Einschätzung des Therapieerfolges zu ermöglichen, welche auch dem Patienten kommuniziert werden können.

### **1.3.7. Nebenwirkungsprofil**

Der Vergleich unterschiedlicher Therapieregime beinhaltet auch die Überprüfung und den Vergleich des Sicherheitsprofils. Hierfür können die Gesamtzahl der Nebenwirkungen (Adverse Event, AdE), die Gesamtzahl der Patienten mit Nebenwirkungen und die Gesamtzahl der schweren Nebenwirkungen (Serious Adverse Events, SAE) aufgelistet werden. Da bei der Durchführung einer klinischen Studie alle Nebenwirkungen erfasst und gemeldet werden müssen, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang zum untersuchten Prüfpräparat vorliegt, ist es wichtig die Zahl der Medikamenten-assoziierten Nebenwirkungen zu extrahieren. Zusätzlich sollte eine Auflistung der am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen erfolgen, um häufige Therapiekomplicationen festzuhalten.

## **2. Zielsetzung der Arbeit**

Die proaktive, intermittierende antiinflammatorische Therapie des Atopischen Ekzems (AE) hat sich im klinischen Alltag bewährt und wird täglich in Praxen und Kliniken weltweit angewandt. Eine proaktive Therapie kann dabei mit unterschiedlichen antiinflammatorischen Substanzen durchgeführt werden. Es kommen sowohl Topische Glukokortikoide (TCS) als auch Topische Calcineurininhibitoren (TCI) zum Einsatz. Ziel dieser Arbeit war es zu ermitteln, welche Studiendaten zu der proaktiven Therapie des AE publiziert sind und welche entzündungshemmenden Medikamente dabei zum Einsatz kommen. Es sollte untersucht werden, inwieweit sich die einzelnen Prüfsubstanzen hinsichtlich ihrer Effektivität bei der proaktiven Therapie des AE unterscheiden und ob Einflussfaktoren wie die Anwendungshäufigkeit, die Wirkstoffkonzentration und die Galenik der Prüfsubstanz die Effektivität der Therapieform beeinflussen.

Um einen umfangreichen Vergleich der einzelnen Medikamente zu ermöglichen, sollten möglichst viele klinisch sinnvolle Effektivitätsparameter aus den Publikationen extrahiert werden. Ziel war es diese Effektivitätsparameter anhand der publizierten Studien hinsichtlich ihrer Extrahierbarkeit, Interpretierbarkeit und Stabilität zu untersuchen. Es sollte ermittelt werden, welche Studienparameter die extrahierten Effektivitätsparameter wie stark beeinflussen können.

Die gesammelten Erkenntnisse sollten im Kontext bereits publizierter Daten zur proaktiven Therapie des AE bewertet werden.

### **3. Planung und Methoden**

Bei der Durchführung dieser systematischen Übersichtsarbeit wurde das *Cochrane Handbook for Systematic Reviews* als Grundlage verwendet. Ergänzt wurde es durch Checklisten und Anleitungen des *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*.

#### **3.1. Literaturrecherche**

Zur Suche nach geeigneten Studien für die vorliegende Übersichtsarbeit wurden die elektronischen Datenbanken PubMed und Cochrane Library bis zum 21.01.2018 durchsucht. Ergänzt wurde diese elektronische Literaturrecherche durch eine Überprüfung der Referenzlisten bereits selektierter Publikationen und Reviews.

##### **3.1.1. Suchkriterien**

Es wurde gezielt nach randomisiert kontrollierten Studien zur proaktiven Therapie beim Atopischen Ekzem gesucht. Eine proaktive Therapie wurde als eine intermittierende, langfristige, niedrig dosierte Anwendung eines anti-entzündlichen Präparates auf eine zuvor betroffene Hautstelle definiert. Sowohl an Kindern als auch an Erwachsenen durchgeführte Studien wurden in die Auswertung eingeschlossen, unabhängig vom Schweregrad des Atopischen Ekzems.

Die Einschlusskriterien umfassten:

- Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien (RCT)
- Diagnose eines AE der Patienten, definiert zum Beispiel nach den Kriterien von Hanifin und Rajka (Tab. 1)
- Intermittierende, topische Therapie (proaktiv) mit einem pharmakologisch wirksamen Präparat
- Extrahierbare Klinische Parameter, wie „Time to first flare“, „Median-time to relapse“ SCORAD, EASI als Studienendpunkte, um einen Vergleich zu ermöglichen

Als Ausschlusskriterien wurden folgende Parameter definiert:

- Andere Studienformen als RCT
- Reviews, Kommentare, Metaanalysen, Leitlinien

- Reaktives Therapiekonzept
- An Tieren durchgeführte Studien
- In vitro Studien
- Intermittierende topische Therapie ohne pharmakologische Komponente (zum Beispiel rückfettende Externa)
- Kein klinischer Endpunkt der Studie, nur histologische Parameter, Hautfunktionsmessungen o.Ä als Vergleichsparameter
- Atopisches Ekzem an limitierten Körperpartien, z.B. Hand-Ekzem

### **3.1.2. Elektronische Datenbanksuche**

Bis zum 21.01.2018 wurden die elektronischen Datenbanken PubMed und Cochrane Library durchsucht, wodurch Publikationen von 1968 bis 2018 erfasst wurden. Als Suchalgorithmus wurden die Begriffe (*atopic dermatitis*) AND (*proactive OR intermittent OR flare prevention OR relapse OR maintenance therapy*) AND (*randomized OR trial*) verwendet. Es wurden keine weiteren Filter in den Suchmaschinen eingesetzt. Es erfolgte ein Ausschluss der Publikationen die als Duplikatur vorlagen, oder anhand von Titel, Abstract oder Volltext nicht den definierten Ein- und Ausschlusskriterien folgten.

### **3.1.3. Erweiterte Suche**

Begleitend zur elektronischen Datenbanksuche wurden die Referenzliste bereits selektierter Arbeiten durchsucht und gefundene Publikationen mit den Ergebnissen der elektronischen Datenbanksuche abgeglichen. Analog zur elektronischen Datenbanksuche wurde dabei nach Begriffen, wie „proaktiv“, „intermittierend“ oder „flare prevention“ in Zusammenhang mit „atopic dermatitis“, „atopic ekzema“ oder „Atopisches Ekzem“, gesucht. Auch bei diesem Suchvorgang wurden die Ein- und Ausschlusskriterien anhand von Titel, Abstract oder Volltext analysiert.

## **3.2. Bewertung der Methodischen Qualität der untersuchten Studien**

Um die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien zu bewerten, wurden anhand des „Cochrane Handbook for Systematic Reviews - Tools for assessing quality and risk of bias“ [31] die eingeschlossenen Publikationen analysiert. Mit Hilfe des



Cochrane Handbooks wurden zunächst die möglichen Verzerrungsgrößen, die sogenannten Bias definiert.

Als Selection Bias werden systematische Unterschiede in der Ausgangssituation der Vergleichsgruppen definiert. Das heißt, eine Aufteilung der Patienten in die Untersuchungsgruppen erfolgt nicht rein zufällig, sondern wird durch Eigenschaften der Patienten beeinflusst. Um einen Selection Bias zu vermeiden, muss die Aufteilung der Teilnehmer nach einem zufälligen Muster durchgeführt werden, was als „Sequenzgeneration“ bezeichnet wird. Darüber hinaus darf das Zuteilungsmuster nicht offen dargelegt werden, um darauffolgende Gruppenzuteilungen nicht zu beeinflussen, was als „allocation concealment“ bzw. „verborgene Zuteilung“ definiert wird.

Performance Bias beschreibt unterschiedliche Rahmenbedingungen der Teilnehmer durch unterschiedliche Expositionen, Zuwendungen oder unterschiedliche Behandlungen während der Studie.

Detection Bias ist als ein Unterschied in der Auswertung und Bewertung der Ergebnisse definiert. Er entsteht, wenn die Gruppenzugehörigkeit die Bewertung beeinflusst.

Performance Bias und Detection Bias lassen sich durch ein korrektes und sorgfältiges Verblinden aller Studienteilnehmer sowohl von ärztlicher, pflegerischer, als auch von Patientenseite reduzieren.

Attrition Bias entsteht, wenn Patienten aus der Studie zurücktreten oder Protokollverletzungen vorliegen und die so erhobenen Daten nicht in die Analyse mit einbezogen werden. Eine Intention-to-treat Analyse, bei der alle randomisierten Patienten in ihrer jeweiligen Gruppe ausgewertet werden, unabhängig davon, ob sie die Studie prüfkonform beendet haben, reduziert das Risiko eines Attrition Bias. Eine Intention-to-treat Analyse hat den Nachteil, dass Patienten die nicht behandelt worden sind, weil sie zum Beispiel vorzeitig aus der Studie ausgetreten sind, in die Gesamtbewertung einschließt. Die so gewonnenen Ergebnisse stellen aber eine reale Situation, außerhalb einer Studie, gut dar. Wenn hingegen eine Per-Protocol-Analyse

durchgeführt wird, erfolgt nur eine Auswertung derjenigen Patienten, die die Studie wie im Prüfplan vorgesehen absolviert haben. Somit werden alle Patienten, die die Studie prüfkonform beendet haben in die Auswertung aufgenommen. Die Patienten aber, die die Studie beispielsweise aufgrund von Nebenwirkungen, schlechtem Ansprechen oder einer sehr stark ausgeprägten Erkrankung vorzeitig abgebrochen haben, werden nicht mit in die Auswertung aufgenommen. Eine Verzerrung des Gesamtergebnisses ist somit möglich und die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Behandlung außerhalb der Studie reduziert. [31, 32]

Ausgehend von diesen häufigsten möglichen Verzerrungsgrößen, die die Qualität einer Studie und damit auch einer Vergleichsarbeit beeinflussen können, wurden die Randomisierung, die Verblindung und die Verfahren zur Ergebnisauswertung analysiert.

Die Beschreibungen der Randomisierungsvorgänge und aller Maßnahmen zur Verblindung wurden tabellarisch festgehalten (Anhang 9.1) und mit Hilfe des „Cochrane Risk of Bias Tool“ (Anhang) ausgewertet. Für die Einschätzung „*niedriges Bias-Risiko*“ im Bereich Selection Bias, Performance Bias und Detection Bias waren genaue Beschreibungen der Randomisierung und Verblindung notwendig. Allgemeine Äußerungen, wie „*die Teilnehmer wurden verblindet*“, waren nicht ausreichend und wurden als „*unklares Bias-Risiko*“ definiert.

Begleitend wurde die Methodik zur Ergebnisauswertung in den einzelnen Studien erfasst. Es wurde überprüft, ob Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung zurückgezogen oder das Protokoll verletzt haben, in die Gesamtanalyse einbezogen wurden. Wenn die Angaben zur genauen Vorgehensweise der Auswertung nicht vollständig waren und nicht nachvollzogen werden konnte, welche Patientenpopulation sich in den Ergebnissen widerspiegelte, so wurde die Attrition Bias als „*unklares Bias-Risiko*“ definiert.

Eine Übersicht über die Bewertung des Bias-Risikos der einzelnen Studien ist in Abbildung 7 dargestellt.

Um die methodische Qualität einer Studie zu beurteilen, muss nicht nur das Bias-Risiko, sondern auch die interne und externe Validität geprüft werden. Die interne

Validität ist gegeben, wenn ein möglichst geringes Bias Risiko der Studie vorliegt, also Randomisierung und Verblindung adäquat durchgeführt und auch dokumentiert worden sind. Zusätzlich sollte festgehalten sein, wie viele Patienten die Studie abgebrochen haben. Dies wird auch als Drop-out Rate bezeichnet.

Auch wenn eine Studie eine hohe interne Validität aufweist, so kann es doch vorkommen, dass sich die Ergebnisse nicht auf die Gesamtpopulation der Patienten übertragen lassen. Um diese Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag zu prüfen, muss die externe Validität geprüft werden. Zur Beurteilung müssen folgende Fragen beantwortet werden:

- Welche Studienpopulation lag vor?
- Wie groß war die Fallzahl?
- Liegt eine klinische Relevanz der Intervention und der bestimmten Endpunkte vor?
- Sind Nebenwirkungen dokumentiert worden?
- Liegt eine Intention-to-treat Analyse oder eine Per protocol Analyse vor? [32]

Je kleiner dabei die Fallzahl und je milder das AE in der Studienpopulation ist, desto mehr muss von einer eingeschränkten externen Validität ausgegangen werden.

### **3.3. Auswertung**

Nach einer ausführlichen Literaturrecherche und methodische Bewertung der Studien erfolgte eine schrittweise und strukturierte Auswertung der Studien mit dem Ziel, einen Vergleich zwischen den unterschiedlichen Therapieregimes zu ermöglichen.

#### **3.3.1. Datenextraktion**

Um einen Überblick über die durchgeführten Studien zu gewinnen, wurden zunächst aus allen Publikationen folgende Daten extrahiert:

- Studiendesign
- Art und Anwendung der Studienmedikation
- Schweregrad des AE in der Studienpopulation
- Alter der Studienpopulation
- Geschlechterverteilung innerhalb der Studienpopulation

- Dauer der Studie
- Definition Rückfall („relapse“)
- Primärer Endpunkt der Studie

Um der Definition einer proaktiven Therapie gerecht zu werden, folgte in allen Studien einer kürzeren, bis zu 16 wöchigen [33, 34], unverblindeten Behandlungsperiode („*Initial phase*“; „*Induction phase*“, „*Stabilisation phase*“; „*Akute phase*“) mit einer täglichen Anwendung von TCS oder TCI, eine doppelt-verblindete, intermittierende Langzeitanwendung (Hauptphase, „*Maintenance Phase*“) von TCS oder TCI in den von AE betroffenen Körperregionen. In diesem Zusammenhang wurden zusätzlich folgende Parameter extrahiert:

- Anzahl der Teilnehmer in der Hauptphase der Studie
- Relation der Patienten in der Hauptphase der Studie zu den ursprünglich gescreenten Teilnehmern

Eine Bestimmung dieser zwei Parameter war notwendig, um beurteilen zu können, ob Verzerrungen in den Studienpopulationen vorlagen. Ein großer Unterschied zwischen der Population vor und der Population nach der initialen, täglichen Behandlung deutet darauf hin, dass eine starke Selektion der Patienten stattfand und nur diejenigen, die in einem hohen Maße auf eine topische Therapie ansprachen und damit ein tendenziell weniger stark ausgeprägtes AE aufwiesen, in die Hauptphase der Studie aufgenommen wurden. Eine solch stark selektierte Studienpopulation kann zu falsch positiven Testergebnissen führen und sollte bei der Beurteilung von Studienergebnissen berücksichtigt werden.

Die so erfassten Daten wurden zur besseren Übersicht nach den Therapieregimen gegliedert und tabellarisch dargestellt. (Tabelle 3)

Anschließend erfolgte eine genauere Analyse der vorliegenden Studien. Hierfür wurden zunächst die Parameter, die im Rahmen der Studien erfasst worden sind und als Maß des Behandlungserfolges zum jeweiligen Studienende gewertet werden können, extrahiert:

- SCORAD

- EASI
- cDLQI, DLQI
- IGA
- Juckreiz (VAS)

Im weiteren Verlauf erfolgte eine Extraktion der folgenden Parameter:

- Anzahl der Patienten unter Studienmedikation, die während der Gesamt-Studiendauer einen Rückfall erlitten („Number of Patients relapsed during study“)
- Anzahl der Patienten unter Placebo, die während der Gesamt-Studiendauer einen Rückfall erlitten („Number of Patients relapsed during study“)
- Mediane Zeit bis zum Rückfall („Median time to relapse“) unter Placebo
- Mediane Zeit zum Rückfall („Median time to relapse“) unter Studienmedikation

Eine Bestimmung dieser Parameter erfolgte, da sie in fast allen untersuchten Studien im Fließtext oder in tabellarischer Form dargestellt waren und eines der wesentlichen Ziele der proaktiven Therapie, die Reduzierung der Schubrate, erfassen können. Ein Vergleich im Rahmen dieser Arbeit erschien somit sinnvoll und notwendig.

Ausgehend von den Werten der Medianen Zeit bis zum Rückfall ist es möglich die

- Differenz der Medianen Zeit zum Rückfall zwischen Studienmedikation und Placebo („Median time difference“) und das
- Verhältnis der Medianen Zeit zum Rückfall zwischen Studienmedikation und Placebo (Median time ratio“)

zu berechnen. Ziel war eine bessere Interpretierbarkeit dieser Werte, als eine Interpretation der Medianen Zeit bis zum Rückfall allein.

### 3.3.2. Statistische Analyse und Metaanalyse

Die statistische Auswertung und Metaanalyse wurde durch einen Mitarbeiter des Instituts für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Ludwig-Maximilians-Universität München begleitet.

Anhand der extrahierten Daten „Anzahl der Patienten mit einem Rückfall“ in den Verum- und Placebo-Gruppen und „Gesamtzahl der Patienten“ wurden für die jeweiligen Studien die Absolute Risikoreduktion (ARR, Risikodifferenz) und Relative Risikoreduktion (RRR) berechnet. (Tab. 5)

Eine Netzwerkanalyse mit Berechnung der Inzidenzraten wurde durchgeführt, um so die unterschiedlichen Studiendauern und die unterschiedlichen Studienpopulationsgrößen berücksichtigen zu können, welche durch die Bestimmung des ARR und RRR nicht berücksichtigt werden können. Die Zahl der Rückfälle wurde dabei auf die Personenzeit unter Beobachtung bezogen. Die Personenzeit errechnete sich aus dem Produkt der Studiendauer und der Zahl der Patienten. Als Zeiteinheit wurde „Woche zwölf“ festgelegt, da diese in 10 der 11 Publikationen mitgeteilt wurde.

Die so ermittelte Inzidenzratendifferenz (IRD) spiegelt die Zahl der verhinderten Rückfälle innerhalb von zwölf Wochen wider. Der Betrag der IRD entspricht der ARR, aus der die NNT anhand der Formel  $NNT = 1/ARR$  ermittelt werden konnte. Die NNT entspricht in dieser Konstellation der Anzahl der Patienten, die über einen Zeitraum von zwölf Wochen behandelt werden müssen, damit ein Patient von der Therapiemaßnahme profitiert.

Neben der IRD erfolgte eine Berechnung des Incidence Rate Ratios/ Inzidenzratenverhältnisses (IRR). (Tab. 6) Dieser spiegelt das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit wider, dass unter aktiver Medikation ein Rückfall auftritt und der Rückfall-Wahrscheinlichkeit in der Placebo Gruppe. Je höher dabei der Wert, desto geringer ist der Effekt der angewandten Therapie.

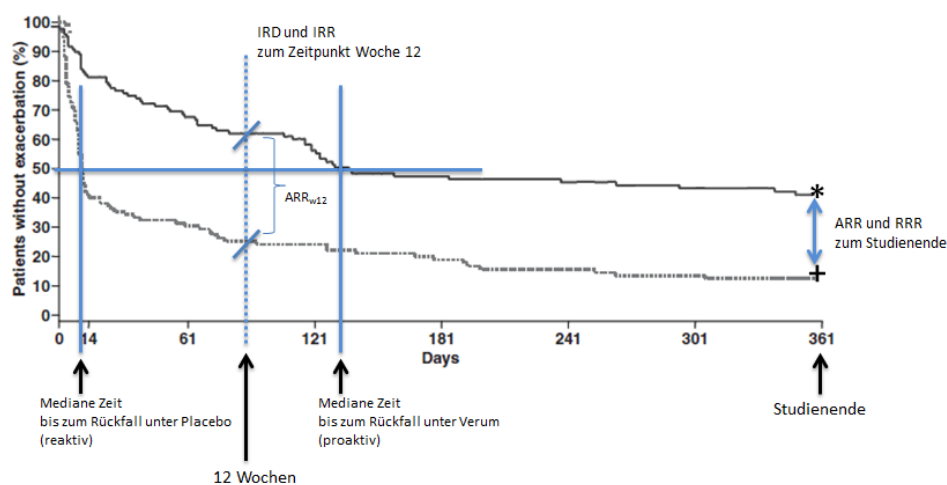
Um eine graphische Darstellung der berechneten Werte zu ermöglichen, wurden mit Hilfe von Microsoft Excel 2010 Forest plots erstellt. (Abb. 11-12)

### 3.3.3. Kumulative Inzidenzen

Zehn der elf zur Verfügung stehenden Publikationen enthielten Kaplan-Meier-Diagramme. (Anhang 2) Aus diesen wurden die kumulativen Inzidenzen (Absolutes Risiko, AR) der Erscheinungsfreiheit (keine AE-Exazerbation) zum Zeitpunkt „Woche 12“ durch manuelles Abmessen extrahiert. Dieser Zeitpunkt wurde gewählt, da die kürzeste Studiendauer 16 Wochen betrug und sie somit in allen Studien zu bestimmen war. Ergänzt wurde die Auswahl durch die klinische Erfahrung, dass nach zwölf Wochen proaktiver Behandlungsdauer ein Ansprechen zu erwarten ist, gleichzeitig aber auch bereits Therapieversager oder Nebenwirkungen auftreten können. Aus der Differenz der Werte (%) in der Verum- und Placebo-Gruppe wurde die Absolute Risikoreduktion Woche 12 ( $ARR_{w12}$ ) berechnet. (Abb. 5) Der Kehrwert der  $ARR_{w12}$  entspricht der  $NNT_{w12}$ .

Die  $ARR_{w12}$  für die jeweiligen Publikationen wurden tabellarisch zusammengefasst. (Tab. 7)

**Abbildung 5** Exemplarische Bestimmung des  $ARR_{w12}$



**Abb. 5** Exemplarische Berechnung der Absoluten Risikoreduktion an Woche 12 ( $ARR_{w12}$ ) anhand des Kaplan-Meier-Diagramms aus der Publikation Wollenberg et al. [35] Zum Vergleichszeitpunkt „Woche 12“ wird in der Placebo-Gruppe (+) und in der Gruppe mit aktiver Medikation (\*) der prozentuale Anteil der Patienten (Inzidenz, absolutes Risiko, AR) ohne Exazerbation des Atopischen Ekzems ermittelt. Die Differenz der beiden Werte ergibt die  $ARR_{w12}$ . Im hier vorliegenden Beispiel:  $65\% - 25\% = ARR\ 40\%$  Die Kaplan-Meier Diagramme können darüber hinaus genutzt werden, um die Medianen Zeiten bis zum Rückfall, sowie die Absolute (ARR) und Relative Risikoreduktionen (RRR) zu berechnen. Ebenso

können ausgehend von den kumulativen Inzidenzen an Woche 12, die Inzidenzratendifferenz (IRD) und Inzidenzratenrisiko (IRR) berechnet werden.

#### **3.3.4. Erfassung des Nebenwirkungsprofils**

Wesentlicher Aspekt im Rahmen medizinischer Behandlungen ist die Verträglichkeit einer Therapie. Um das Sicherheitsprofil der verschiedenen pharmakologischen Präparate vergleichen zu können, wurden folgende Daten extrahiert:

- Anzahl der Nebenwirkungen während der Studiendauer
- Anzahl der Patienten mit Nebenwirkungen während der Studiendauer
- Anzahl der schwerwiegenden Nebenwirkungen während der Studiendauer
- Anzahl der Nebenwirkungen mit Bezug zum untersuchten Studienmedikament
- Häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen
- Serum-Kortisol Werte
- Hautatrophie

Bei der Durchführung einer klinischen Studie müssen alle während der Studiendauer aufgetretenen Nebenwirkungen dokumentiert und an den Sponsor weitergegeben werden, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Studienmedikament besteht. Daher ist es wichtig, zwischen der Gesamtzahl der Nebenwirkungen und der Anzahl der Nebenwirkungen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit im Bezug zum Prüfmedikament stehen, zu unterscheiden.

Bei einem langfristigen oder großflächigen Einsatz von TCS sind Serum-Kortisol-Werte und Zeichen der Hautatrophie wichtige Aspekte zur Sicherheitsbeurteilung des Präparates. Deshalb erfolgte eine Extraktion dieser Daten in den Studien mit einer Anwendung von TCS. Alle extrahierten Parameter wurden zur Veranschaulichung und besseren Übersicht tabellarisch festgehalten (Tab. 8)

#### **3.3.5. Beurteilung der gewählten Vergleichsparameter**

Im Anschluss an die Extraktion der Daten erfolgte eine Bewertung der angewandten Vergleichsparameter. Die Wirksamkeit und Effektivität der Parameter wurde dabei anhand der Kriterien Extrahierbarkeit, Stabilität und Interpretierbarkeit beurteilt. (Tab. 9)



Die Extrahierbarkeit beschreibt dabei die Möglichkeit den Parameter aus dem Fließtext, Tabellen und Abbildungen der Publikation zu erfassen. Gleichzeitig soll berücksichtigt werden, ob der Parameter einfach oder nur mit größerem Aufwand zu extrahieren ist. Die Stabilität beschreibt die Unabhängigkeit des Parameters von Einflüssen wie Studiendauer und Schweregrad und Größe der untersuchten Studienpopulation. Die Interpretierbarkeit erfasst zum einen wie leicht ein Parameter für den Leser zu verstehen ist. Gleichzeitig muss berücksichtigt werden, dass es zu einer Verzerrung der Interpretierbarkeit durch Interessenkonflikte oder persönliche Überzeugungen kommen kann. [36] Ist zudem die Definition eines Parameters nicht sehr präzise so lässt sie Spielraum für Interpretation und verschiedene Leser können zu einer unterschiedlichen Schlussfolgerung kommen.

## **4. Datenanalyse und Ergebnisse**

### **4.1. Auswahl einzuschließende Studien**

Insgesamt wurden durch die oben (Kapitel 3.1) beschriebenen Suchstrategien 369 Publikationen erfasst. Davon 214 in PubMed, 146 in Cochrane Library und neun durch manuelle Suche. 101 Artikel wurden aufgrund einer Duplikation und 199 Publikationen aufgrund Ihres Titels ausgeschlossen.

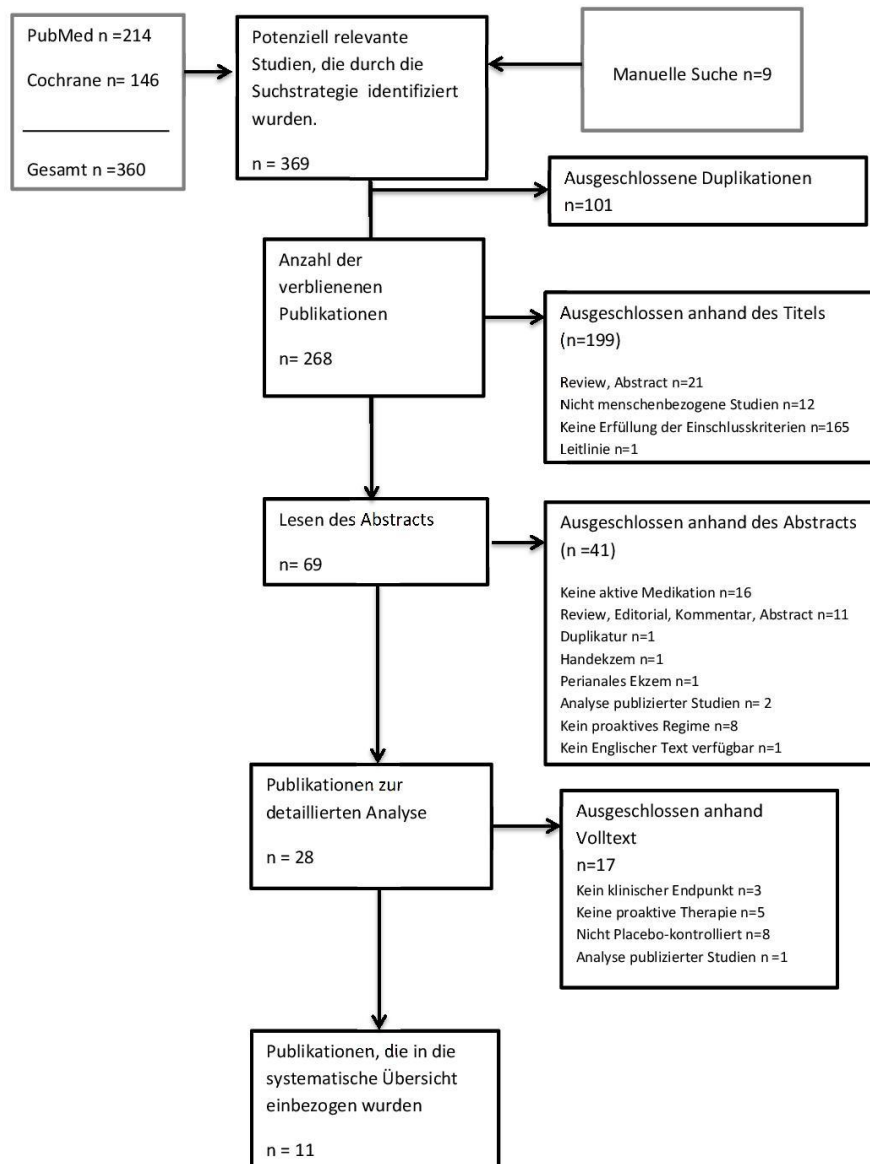
In 69 Fällen wurde die Zusammenfassung (Abstract) der Publikationen gelesen und bewertet. Hierdurch erfolgte ein Ausschluss von weiteren 41 Artikeln. Der häufigste Grund für den Ausschluss waren Studien, in denen kein pharmakologisch aktiv wirksames Substrat, sondern rückfettende Therapeutika in einem proaktiven Therapiekonzept angewendet wurden.

Die verbliebenen 28 Publikationen wurden durch eine detaillierte Evaluation des Volltextes auf elf relevante Artikel eingegrenzt. Fünf Publikationen erwiesen sich als klinische Studien, in denen kein proaktives Therapiekonzept verfolgt wurde, sondern eine tägliche Anwendung von TCS oder TCI. Bei acht Studien fand sich keine Placebo-kontrollierte Vergleichsgruppe. Drei Publikationen prüften zwar die proaktive Anwendung von TCS oder TCI, jedoch wurden keine klinischen Parameter, sondern histologische Untersuchungen, Hautfunktionstestungen mit Erfassung des transepidermalen Wasserverlustes oder Beurteilungen der Lebensqualität erfasst. Um einen adäquaten Vergleich zwischen den Studien durchführen zu können, wurden diese Publikationen ausgeschlossen.

Eine Studie erwies sich als eine Post-hoc Analyse einer Subpopulation zweier bereits in die Auswertung eingeschlossenen Studien und wurde so nicht in die Vergleichsanalyse aufgenommen.

Eine Übersicht der Suchstrategie ist in Abb. 6 dargestellt.

**Abbildung 6** Suchstrategie.



**Abb. 6 Suchstrategie,** Von ursprünglich 369 potentiell relevanten Artikeln wurden nach Ausschluss von Duplikationen und nach Lesen von Titel, Zusammenfassung (Abstract) oder dem vollständigen Text, elf Publikationen in die systematische Übersichtsarbeit aufgenommen.

## 4.2 . Methodische Qualität der Studien

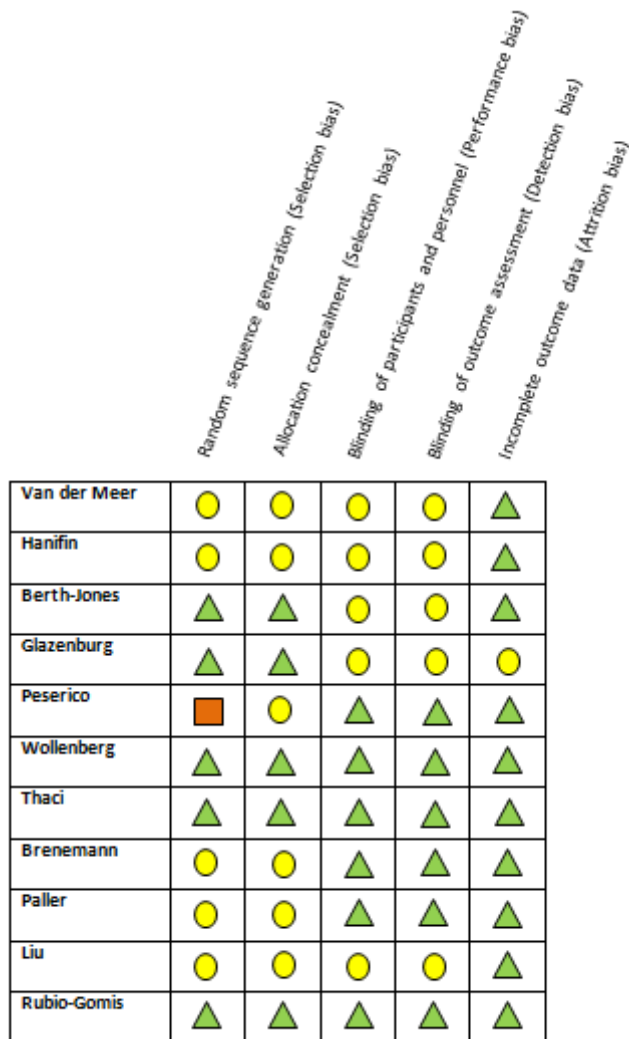
In zwei Studien [37, 38] lagen detaillierte Beschreibungen zur computerbasierten Randomisierung der Patienten vor. In zwei Studien [35, 39] erfolgte die Randomisierung anhand einer durch den Sponsor erstellten Randomisierungsliste und in einer Studie [40] anhand einer durch einen Statistiker einer externen Firma erstellten Randomisierungstafel. In diesen Studien wurde der Selection Bias als niedrig eingestuft. Eine Studie [41] wurde mit einem hohen Selection Bias bewertet, da eine Block-Randomisierung anhand der Ankunft der Patienten in das Studienzentrum erfolgte und somit die Qualitätskriterien für eine adäquate Randomisierung, die durch das *Cochrane Handbook* definiert werden, nicht erfüllt worden sind, da so die Reihenfolge der Randomisierung vorhersehbar war.

Dem *Cochrane Risk of Bias Tool* folgend, muss für eine niedrige Einstufung des Selektions-Bias Risikos eine genaue Methode der Randomisierung in der Publikation festgehalten werden. In den Studien von Van der Meer et al., Hanifin et al. und Liu et al. [42-44] fanden sich keine Informationen zum Vorgehen der Randomisierung, sodass die Selection Bias als „unklar“ definiert wurden.

Alle Studien waren doppel-blinde, Placebo-kontrollierte und randomisierte Studien. Jedoch fehlten in fünf Publikationen [37, 38, 42-44] genaue Angaben über die Vorgehensweise der Verblindung. Dadurch konnten keine Aussagen zur Performance Bias und Detection Bias getroffen werden, sodass diese Verzerrungsgrößen als „unklar“ bezeichnet wurden.

Ein insgesamt niedriges Bias Risiko und damit hohe interne Validität der Studie lag in den RCTs von Wollenberg et al., Thaci et al. und Rubio-Gomes et al. vor. [35, 39, 40] Die Studie von Liu et al., Van der Meer et al. und Hanifin et al. muss aufgrund von fehlenden Angaben zur Vorgehensweise der Randomisierung und der Verblindung kritischer betrachtet werden. [42-44] (Abb. 7)

**Abbildung 7** Biasrisiko-Bewertung



**Abb.7 Biasrisiko-Bewertung,** Graphische Darstellung des Bias-Risikos für die jeweiligen Bias. ▲ entspricht einem niedrigem Bias-Risiko, ● einem unklaren Bias-Risiko und ■ einem hohen Bias-Risiko. Aufgrund der Durchgeführten Blockrandomisierung anhand der Ankunft der Patienten in das Studienzentrum erfolgte, wurde das Selection Bias bei Peserico et al. als hoch eingestuft.

Betrachtet man zusätzlich die Kriterien der externen Validität einer Studie, so fallen die niedrigen Fallzahlen mit 54 Patienten bei Van der Meer et al. [42] und 49 Patienten bei Rubio-Gomis et al. [40] auf. Für die Beurteilung der Übertragbarkeit spielt auch der Schweregrad des AE in der Studienpopulation eine wichtige Rolle. Die milde bis moderate Schwere der Studienpopulation in den Publikationen von Liu et al. [44] und Rubio-Gomis et al. [40] reduzieren die externe Validität.

### **4.3. Zusammenfassung der extrahierten Studiendaten**

Nach der Extraktion der erforderlichen Daten wurden diese analysiert und bewertet. Ausgehend von den erhobenen Werten werden im Folgenden die daraus resultierenden Ergebnisse beschrieben.

#### **4.3.1. Vergleich der Studienparameter**

Sieben Studien [37, 38, 40-44] mit insgesamt 929 teilnehmenden Patienten in den Hauptphasen der Studien analysierten die proaktive Anwendung von TCS in Form von Fluticason propionat Creme oder Salbe und Methylprednisolon aceponat Creme. Vier Studien [33-35, 39] mit insgesamt 776 Patienten in den Hauptphasen der Studien untersuchten eine proaktive Anwendung von Tacrolimus Salbe. (Tab. 3)

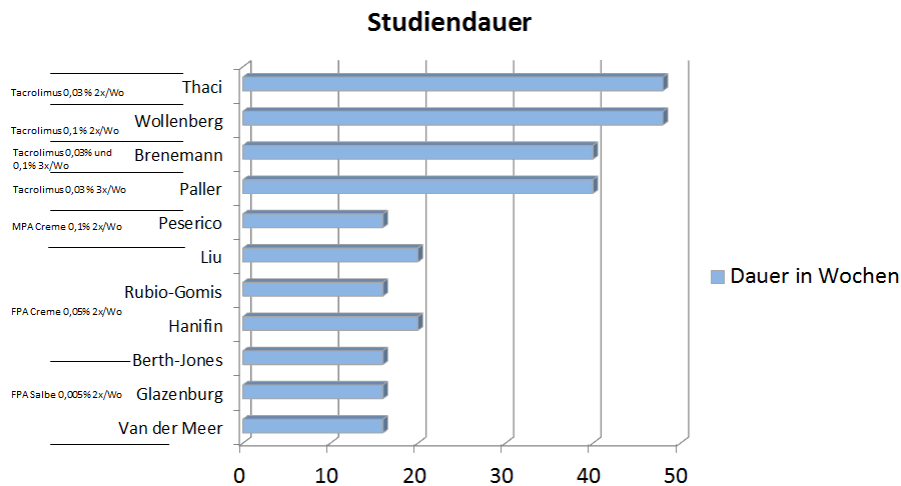
Fluticason propionat (FP) 0,005% Salbe wurde in zwei Studien [37, 42], Fluticason propionat 0,05% Creme in drei Studien [40, 43, 44] und Methylprednisolon aceponat (MPA) 0,1% Creme in einer Studie [41] untersucht. Berth-Jones et al. untersuchte eine Anwendung sowohl von FP 0,05% Creme, als auch von FP 0,005% Salbe. [38] In allen Studien erfolgte eine Anwendung der Prüfmedikation zweimal pro Woche. Jede dieser randomisiert-kontrollierten Studien mit einer Anwendung von TCS war doppelblind und Placebo-kontrolliert.

Bei den randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien zur Anwendung von TCI wurde in einer Studie Tacrolimus 0,1% Salbe [35] 2x/Woche und in einer Studie Tacrolimus 0,03% Salbe 2x/Woche [39] angewandt. Paller et al. [33] untersuchte die Anwendung von Tacrolimus 0,03% Salbe 3x/Woche, Breneman et al. [34] die Anwendung von Tacrolimus 0,1% und 0,03% Salbe mit einem Therapieregime von drei Anwendungen pro Woche.

Die Anzahl der Patienten in den Hauptphasen der Studien wies große Unterschiede auf und reichte von 49 [40] bis 295 [38] Teilnehmern. Zusätzliche Unterschiede bestanden in den Studienpopulationen. Fünf Studien untersuchten eine proaktive Therapie bei Kindern bis 17 Jahren [33, 37, 39, 40, 44], in sechs Studien nahmen sowohl Erwachsene, als auch Kinder teil. [34, 35, 38, 41-43] Die Geschlechterverteilung war in allen Studien ähnlich, insgesamt nahmen mehr Mädchen und Frauen teil.

Im Hinblick auf den Vergleich der erhobenen Studienparameter waren insbesondere die Unterschiede in den Studiendauern bedeutsam. Fünf Studien wiesen eine Dauer von 16 Wochen [37, 38, 40-42], zwei Studien von 20 Wochen [43, 44], zwei Studien von 40 Wochen [33, 34] und zwei Studien von 48 Wochen auf. [35, 39] (Abb. 8)

**Abbildung 8 Studiendauer in Wochen**



**Abb. 8 Studiendauer in Wochen**, Graphische Darstellung der Studiendauern in Wochen in den jeweiligen Publikationen mit Angabe des verwendeten Prüfpräparates.

#### 4.3.2. Auswertung der extrahierten Daten

Die Auswertung der Publikationen zeigte, dass keine einheitliche Bestimmung der klinischen Endpunkte erfolgt ist. Somit konnte kein direkter Vergleich anhand dieser Parameter geleistet werden. Klinische Parameter, wie SCORAD, EASI und DLQI, zeigten, sofern sie bestimmt worden sind, einen Vorteil bei der proaktiven Therapie sowohl mit FP Creme, FP Salbe, MPA Creme und Tacrolimus im Vergleich zu Placebo. (Tab. 4)

Bei der Bewertung aller folgenden Daten muss darauf hingewiesen werden, dass die Definition eines Rückfalls in den Studien nicht identisch ist. Eine Übersicht der jeweiligen Definition eines Rückfalls bietet Tabelle 3.

Die Anzahl der Patienten, die während der Gesamt-Studiendauer einen Rückfall hatten („Number of Patients relapsed during study“) wurde in jeder Publikation veröffentlicht. (Tab. 4, Abb. 9) Die Werte reichten dabei in den Studien zu TCS von

5,6% [44] bis 44,0% [37], verglichen mit 36,7% [41] bis 81,0% [37] in den Placebo-Vergleichsgruppen. Die niedrigsten Rückfallraten lagen dabei bei einer Anwendung von MPA 0,1% Creme 2x/Woche vor, gefolgt von einer Anwendung von FP 0,05% Creme 2x/Woche. Die höchsten Rückfallraten zeigten sich bei einer Anwendung von FP 0,005% Salbe 2x/Woche. Auffallend sind die sehr niedrigen Rückfallraten von 5,6% in der Verum-Gruppe bei Liu et al. [44] und von 36,7% in der Placebo-Gruppe bei Peserico et al. [41]. In den Studien, die ein proaktives Therapieregime mit Tacrolimus Salbe untersuchten, reichte die Anzahl der Patienten, die während der Gesamt-Studiendauer einen Rückfall hatten („Number of Patients experienced relapse during study“) von 43,1% [35] bis 72,0% [33], verglichen mit 66,0% [34] bis 72,0% [33] unter Placebo. Berücksichtigt man zusätzlich das Therapieregime, so zeigten die Studien mit einer zweimal wöchentlichen Anwendung von Tacrolimus Salbe [35, 39] eine höhere Effektivität als eine Anwendung dreimal die Woche, gemessen an der Zahl der Patienten mit einem Rückfall. Bei Paller et al. [33] weisen sowohl in der Verum-Gruppe, als auch in der Placebo-Gruppe 72% der Patienten mindestens einen Rückfall auf. Bei Breneman et al. [34] finden sich mit 62% Verum und 66% Placebo ähnliche Werte.

Betrachtet man den Anteil der Patienten mit einem Rückfall in den Placebo-Gruppen, so fällt eine insgesamt höhere Placebo-Rückfallrate in den Studien zu Tacrolimus Salbe als bei einer Anwendung von FP Salbe, FP Creme und MPA Creme auf. (Abb. 9)



	FP Salbe 2x/Woche (0,005%)	FP Creme 2x/Woche (0,05%)	MPA Creme 2x/Woche (0,1%)	TAC 3x/Wo (0,03%)	TAC 3x/Wo (0,1% o. 0,03%)	TAC 2x/Woche (0,1%)	TAC 2x/Woche (0,03%)
--	-------------------------------	------------------------------	------------------------------------	-------------------------	------------------------------------	---------------------------	----------------------------

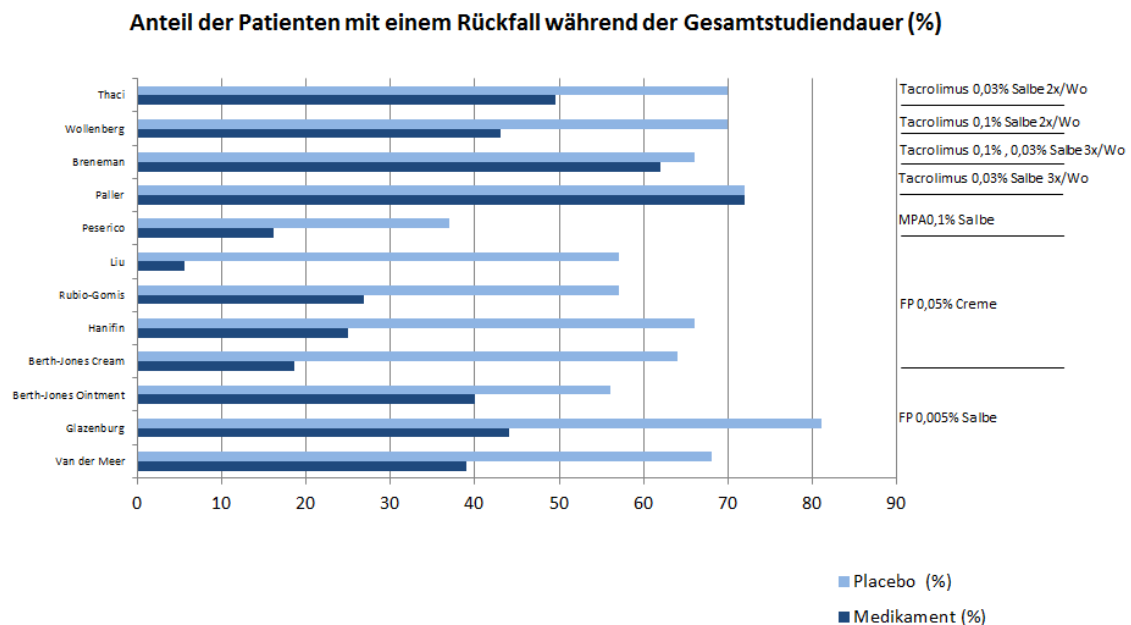
	Van der Meer	Glazenburg	Berth-Jones	Hanifin	Rubio-Gomis	Liu	Peserico	Paller	Breneman	Wollenberg	Thaci
Studiendesign	Doppelblind RCT	Doppelblind RCT	Doppelblind RCT	Doppelblind RCT	Doppelblind RCT	Doppelblind RCT	Doppelblind RCT	Doppelblind RCT	Doppelblind RCT	Doppelblind RCT	Doppelblind RCT
Schweregrad AE	moderat-schwer	moderate-schwer	moderat-schwer	moderat-schwer	mild-moderat	mild-moderat	moderat-schwer	moderat-schwer	moderae-schwer	mild-schwer	mild-schwer
Alter M/W	15-50 J 22 (40,7%) / 32 (59,3%)	4-10 J 29 (38,7%) / 46 (61,3%)	12-65 J 171 (45,0%) / 205 (55,0%)	3 Mo -65 J Kind 108 (44%) / 139 (56%) Erw. 48 (38%) / 77 (62%)	2-10 J* 25 (46,3%) / 29 (53,7%)	2-17 J* 54 (50,5%) / 53 (49,5%)	≥12 J 79 (35,7%) / 142 (64,3%)	2-15J* Phase II Tacrolimus 31 (45,6%) /37 (54,4%) Phase II Placebo 15 (40,5%) /22 (59,5%)	≥2 J Phase II Tacrolimus 65 (44,8%) /69 (55,2%) Phase II Placebo 25 (34,7%) /47 (65,3%)	≥16 J 88 (39,3%) / 136 (60,7%)	2-15 J* Reaktiv 63 (50,4%) / 62 (49,6%) Proaktiv 57 (46,6%) / 68 (54,4%)
Studiendauer	16 Wochen	16 Wochen	20 Wochen	20 Wochen	16 Wochen	20 Wochen	16 Wochen	40 Wochen	40 Wochen	48 Wochen	48 Wochen
Definition Rückfall	NR	„Index lesion with a TIS ≥3“	„TIS ≥4“	„IGA ≥3 and a score of 2-3 for any of the following three signs/symptoms: erythema, pruritus, papulation/induration /oedema“	„SCORAD >5 or ≥25% initial SCORAD“	„exacerbation of AD which resulted in a 2-point difference in PSGA score compared with the PSGA score of a patient's treatment success“	„Need to intensify treatment from the patient's perspective and the patient requested more intense treatment.“	„PSGA score ≥ 2“	„PSGA score ≥ 2“	„IGA >2“	„IGA >2“
Anzahl Patienten MP (MP/gescreent)	54 (48,2%)	75 (86,2%)	295 (78,5%)	348 (93,5%)	49 (80,3%)	107 (86,9%)	221 (87,7%)	105 (50,97%)	197 (51,4%)	224 (87,2%)	250 (93,6%)
Primärer Studienendpunkt	NR	„SCORAD at week 20“	„Time to relapse of Atopic Dermatitis during MP“	„Risk of relapse of AD in the MP“	„Relapse rate of AD, defined as SCORAD >5 or ≥25% initial SCORAD“	„Time to first AD relapse“	„Time to relapse of AD“	„Number of disease-free treatment days“	„Number of flare-free treatment days“	„Number of DEs during the DCP that required a substantial therapeutic intervention“	„Number of DEs during the DCP that required a substantial therapeutic intervention“

**Tab. 3 Übersicht der Studienparameter, extrahiert aus den jeweiligen Publikationen**

RCT = randomized controlled trial, J = Jahre, NR = not reported, TIS = Three Item Severity Score, IGA = Investigator's Global Assessment, SCORAD = Scoring of Atopic Dermatitis, PSGA = Physician Static Global Assessment, MP = Maintenance phase, AD = Atopic Dermatitis, DE = Disease Exacerbation, DCP = Disease Control Period, FP = Fluticason propionat, MPA = Methylprednisolon aceponat, TAC = Tacrolimus

Die Bestimmung der *Medianen Zeit bis zum Rückfall* („Median time to relapse“) konnte in keiner der Studien mit einer proaktiven Anwendung von TCS bestimmt werden, da der Großteil der Studienteilnehmer, welche FP 0,05% Creme, FP 0,005% Salbe oder MPA 0,1% Creme erhielten, am Ende der Studie noch erscheinungsfrei waren. Eine Berechnung der Medianen Zeit Differenz und Medianen Zeit Relation zwischen der Studienmedikation und Placebo war dadurch nicht möglich.

**Abbildung 9** Anteil der Patienten mit einem Rückfall unter Studienmedikation und Placebo in %



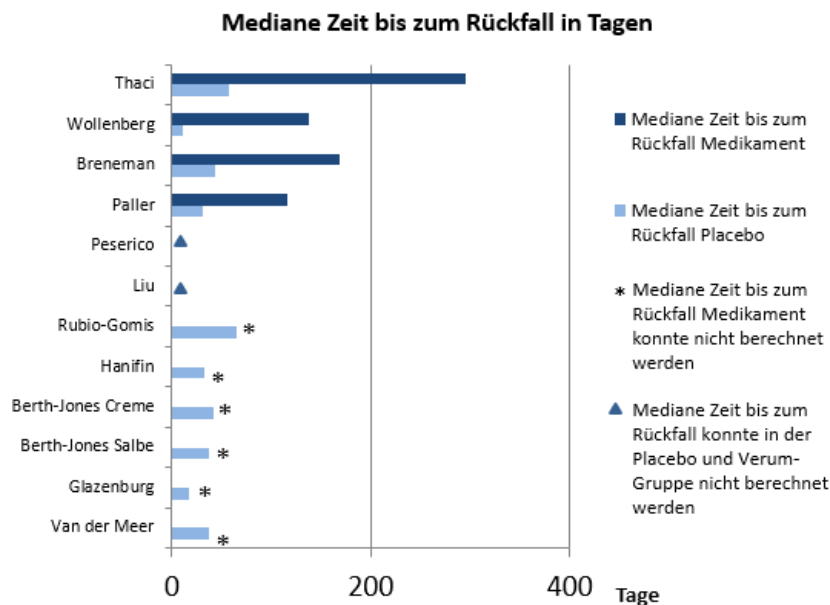
**Abb. 9 Anteil der Patienten mit einem Rückfall unter Studienmedikation und Placebo in %**  
Graphische Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten mit einem Rückfall während der Gesamtstudiendauer. Die dunkelblauen Balken markieren die Patienten, die die jeweilige Studienmedikation erhalten haben, die hellblauen Balken die Patienten in der Placebo Gruppe.

Auffallend war, dass in zwei Studien [41, 44] zu TCS die Mediane Zeit bis zum Rückfall auch in der Placebo-Gruppe die Studiendauer überschritt. Die Mediane Zeit bis zum Rückfall lag in allen Studien, die Tacrolimus angewendet haben bei über 100 Tagen. Es zeigte sich sowohl bei einer dreimal wöchentlichen, als auch bei einer zweimal wöchentlichen Anwendung von Tacrolimus Salbe eine deutliche Überlegenheit der Therapie gegenüber Placebo. (Abb. 10)

	FP Salbe 2x/Woche (0,005%)			FP Creme 2x/Woche (0,05%)			MPA Creme 2x/Woche (0,1%)	TAC 3x/Wo (0,03%)	TAC 3x/Wo (0,1% o. 0,03%)	TAC 2x/Woche (0,1%)	TAC 2x/Woche (0,03%)	
	Van der Meer	Glazenburg	Berth- Jones	Berth- Jones	Hanifin	Rubio-Gomis	Liu	Peserico	Paller	Breneman	Wollenberg	Thaci
Mediane Zeit bis Rückfall Placebo (Tage)	36,92	18,2	37,80	41,48	32,67	65	142	Aufgrund gewählter Studiendauer nicht bestimmbar	31,25	42,9	11,00	56,47
Mediane Zeit bis Rückfall Verum (Tage)	Aufgrund gewählter Studiendauer nicht bestimmbar	Aufgrund gewählter Studiendauer nicht bestimmbar	Aufgrund gewählter Studiendauer nicht bestimmbar	Aufgrund gewählter Studiendauer nicht bestimmbar	Aufgrund gewählter Studiendauer nicht bestimmbar	Aufgrund gewählter Studiendauer nicht bestimmbar	Aufgrund gewählter Studiendauer nicht bestimmbar	Aufgrund gewählter Studiendauer nicht bestimmbar	116,25	167,6	137,50	294,56
Mediane Zeit Differenz	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	85,00	124,7	126,50	238,09
Mediane Zeit Ratio	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	3,72	3,91	12,5	5,22
Anzahl der Patienten mit Rückfall während Studie (%) Verum/Placebo	9 (39,0) / 21 (67,7)	17 (44)/ 29 (81)	27 (39,7) / 41 (56,2)	13 (18,6)/ 54 (64,3)	58 (25,3)/ 79 (66,0)	7 (26,9)/ 13 (56,5)	3 (5,6)/ 30 (56,5)	18 (16,1) / 40 (36,7)	49 (72)/ 27 (72)	77 (62)/ 47 (66)	50 (43,1)/ 76 (70,4)	62 (49,6)/ 88 (70,4)
Klinische Studien- parameter	“SCORAD Week 16 18.5 drug vs 26.5 placebo Difference 13.4, 95% CI: 2.66 – 24.3; p=0.017”	“Median SCORAD MP start: 3.6 drug vs 7.0 placebo Median SCORAD last measured: 10.7 drug vs 19.2 placebo”	NR	NR	“Patients Global Assessment of treatment FP 0,05% cream 163/225 (72%) Placebo 38 /118 (32%) Assessed the respond to treatment as “excellent”, “good””	“SCORAD reduction Mean difference 9.3; 95% CI (0.49 – 18.15), p= 0.03” “Pruritus intensity at MP- end FP group 0.8 (95% CI 0.03- 1.57), vehicle group 2.9 (95% CI 1.63-4.17)”	“QoL -0.4 drug vs. placebo 2.2” “Overall severity assessment drug 0.6 vs placebo 1.4” “Total eczema area drug 0.4% vs placebo 1.0%” “Patients assessment of disease severity drug 0.4 vs. placebo 0.9”	“EASI: remained stable in MPA group, increased by 2.97 points in emollient group” “Itch VAS: MPA group 5.5 mm, Emollient group: 23.3mm” “IGA 0-1 72% drug, 45% placebo”	NR	NR	“DLQI month 12: Proactive 3.6; reactive: 6.8” “Itch day 1: 1.2 proactive vs 2.3 reactive” “Itch end of study: 1.6 proactive vs 3.2 reactive” “EASI day 1: 1.8 proactive vs 2.0 reactive” “EASI end of study: 1.6 proactive vs 3.2 reactive”	“DLQI 2-4yrs: 4.0 proactive vs 3.8 reactive” “DLQI 5-15yrs: 4.6 proactive vs 4.8 reactive”

**Tab. 4 Studienendpunkte,** Übersicht der extrahierten Studienendpunkte aus den 11 Publikationen. Extrahiert wurden die Mediane Zeit bis zum Rückfall, die Anzahl der Patienten mit einem Rückfall während der Studie und die klinischen Studienparameter. Aus der Medianen Zeit bis zum Rückfall in der Placebo-Gruppe und Verum-Gruppe wurden Mediane Zeit Differenz und Mediane Zeit Ratio berechnet. NR = not reported, AP = Acute phase, MP = Maintenance phase, SCORAD = Scoring of Atopic Dermatitis, EASI = Eczema Area and Severity Index, DLQI = Disease Life Quality Index, VAS = Visuelle Analogskala, MPA = Methylprednisolone aceponate, FP = Fluticason propionat, TAC = Tacrolimus

**Abbildung 10** Mediane Zeit bis zum Rückfall



**Abb. 10 Mediane Zeit bis zum Rückfall**, Balkendiagramm zur graphischen Veranschaulichung der Medianen Zeit bis zum Rückfall in den jeweiligen Studien. Die dunkelblauen Balken zeigen die Mediane Zeit bis zum Rückfall in der Verum-Gruppe an. Eine Berechnung war in den Studien mit einer Anwendung von TCS nicht möglich (\*), da die meisten Patienten bis zum Ende der Studie noch erscheinungsfrei waren. Die hellblauen Balken zeigen die Mediane Zeit bis zum Rückfall in den Placebo-Gruppen, in zwei Studien konnte die Mediane Zeit bis zum Rückfall in der Placebo-Gruppe nicht berechnet werden (▲).

#### 4.3.3. Wirksamkeitsvergleich in der statistischen Analyse und Metaanalyse

Die Auswertungen der Absoluten (ARR, RD) und Relativen Risikoreduktionen (RRR) (Tab. 5) zeigen auf, dass die jeweilige proaktive Therapie, bis auf die Studien von Paller et al. [33] und Breneman et al. [34], in denen kein signifikantes Ergebnis zu sehen ist ( $ARR_{Breneman} -0,04$  (95% KI -0,18; 0,10) ;  $RRR_{Breneman} 0,06$  (95% KI 0,24; -0,16) und  $ARR_{Paller} -0,01$  (95% KI -0,19; 0,17);  $RRR_{Paller} 0,13$  (95% KI 0,23; -0,26)), eine höhere Effektivität aufweist als Placebo. Gemessen an RRR und ARR konnte der größte Therapieerfolg durch eine Behandlung mit Fluticason propionat 0,005% Creme und 0,05% Salbe erzielt werden.

**Tab. 5** Absolute und Relative Risikoreduktion zum jeweiligen Studienende

Publikation	RRR (95% KI)	ARR (95% KI)	NNT
Van der Meer 1999	0,42 (0,67; -0,02)	-0,29 (-0,54; -0,03)	3,4
Hanifin 2002	0,62 (0,70; 0,51)	-0,47 (-0,57; -0,36)	2,1
Berth-Jones Cream 2003	0,71 (0,83; 0,52)	-0,46 (-0,60; -0,32)	2,2
Berth-Jones Ointment 2003	0,29 (0,50; -0,01)	-0,16 (-0,33; -0,01)	6,3
Glazenburg 2008	0,46 (0,63; 0,20)	-0,37 (-0,54; -0,20)	2,7
Peserico 2008	0,70 (0,84; 0,43)	-0,22 (-0,33; -0,12)	4,5
Wollenberg 2008	0,39 (0,52; 0,22)	-0,27 (-0,40; -0,15)	4,8
Thaci 2008	0,30 (0,43; 0,13)	-0,21 (-0,33; -0,09)	4,7
Breneman 2008	0,06 (0,24; -0,16)	-0,04 (-0,18; 0,10)	25
Paller 2008	0,13 (0,23; -0,26)	-0,01 (-0,19; 0,17)	100
Liu 2017	0,91 (0,97; 0,70)	-0,51 (-0,66; -0,37)	2,0
Rubio-Gomis 2018	0,52 (0,77; 0,01)	-0,30 (-0,56; -0,03)	3,3

**Tab. 5 Absolute und Relative Risikoreduktion zum jeweiligen Studienende**, Darstellung der Absoluten (ARR) und Relativen Risikoreduktionen (RRR) mit den jeweiligen 95% Konfidenzintervallen für einen Rückfall bis zum jeweiligen Studienende. Aus der ARR erfolgte die Berechnung (1/ARR) des Number needed to treat (NNT).

Der Therapieerfolg unter Fluticason propionat ist höher als unter der Verwendung von Tacrolimus 0,1% Salbe und Tacrolimus 0,03% Salbe 2x/Woche und Methylprednisolon aceponat 0,1% Creme. Allerdings ist bei dieser Auswertung zu berücksichtigen, dass die Berechnung unter Verwendung des Parameters „Anzahl der Patienten die bis zum Studienende einen Rückfall erlitten haben“ („Number of patients relapsed during study“) erfolgt ist. Das jeweilige Studienende erstreckte sich dabei von

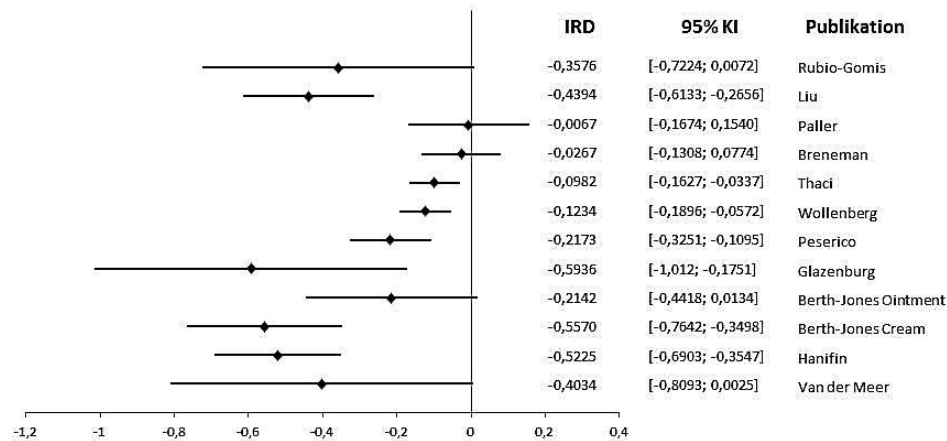
16 Wochen (TCS Studien) bis 12 Monaten (TCI Studien), mit der Konsequenz, dass die Vergleichbarkeit der Risikoreduktionen zwischen den einzelnen Publikationen eingeschränkt ist.

Die Berechnung der Inzidenzratendifferenzen und Inzidenzratenverhältnisse erfolgte zum gewählten Vergleichszeitpunkt „Woche 12“. Die IRD war am höchsten bei Glazenburg et al. (FP Salbe) [37], gefolgt von Berth-Jones et al. (FP Cremegrundlage) [38], Hanifin et al. (FP Creme) [43], Liu et al. (FP Creme) [44], Peserico et al. (MPA Creme) [41], Wollenberg et al. (TAC) [35] und Thaci et al. (TAC) [39]. Auffallend sind die breiten Konfidenzintervalle bei Rubio-Gomis et al. [40], Glazenburg et al. [37] und Van der Meer et al. [42]. Je breiter ein Konfidenzintervall, desto unsicherer ist die Schätzung. Das liegt in der Regel an einer zu kleinen Studienpopulation. Die drei Publikationen mit den breitesten 95% KI weisen auch die kleinsten Studienpopulationen auf. (Tab. 3)

Die Ergebnisse von Rubio-Gomis et al. (FP Creme) [40] (IRD -0,3576; 95% KI -0,7224; 0,0072) sind statistisch nicht signifikant, ebenso wenig die Ergebnisse von Van der Meer et al. (FP Salbe) [42] (-0,4034; 95% KI -0,8093; 0,0025) und Berth-Jones et al. (FP Salbengrundlage) [38] (-0,2142; 95% KI -0,4418; 0,0134). Eine Anwendung von Tacrolimus Salbe dreimal die Woche ist in beiden Publikationen statistisch nicht signifikant eine proaktive Therapie mit Tacrolimus Salbe zweimal wöchentlich hingegen schon. (Abb. 11)

Betrachtet man die IRR so zeigen sich die höchsten Erfolgsraten bei Liu et al. (FP Creme) [44], gefolgt von Berth-Jones et al. (FP Cremegrundlage) [38], Peserico et al. (MPA Creme) [41], Hanifin et al. (FP Creme) [43], Rubio-Gomis et al. (FP Creme) [40], Glazenburg et al. (FP Salbe) [37], Wollenberg et al. (TAC) [35] und Thaci et al. (TAC) [39]. (Abb. 12) Der IRR ist bei Paller et al. (TAC 3x/Wo) [33], Breneman et al. (TAC 3x/Wo) [34] statistisch nicht signifikant, bei Thaci et al. [39] und Wollenberg et al. [35] mit einer Anwendung von Tacrolimus Salbe 2x/Woche hingegen schon. Auffallend ist ein breites 95% Konfidenzintervall [0,0221; 0,2372] bei Liu et al. [44], Rubio-Gomis et al. [40] und Van der Meer et al. [42].

**Abbildung 11** Forest plot der Inzidenzratendifferenz für einen Rückfall zum Zeitpunkt Woche 12 in den einzelnen Studien



**Abb. 11 Forest plot der Inzidenzratendifferenz für einen Rückfall zum Zeitpunkt Woche 12 in den einzelnen Studien,** Forest plot zur Darstellung der Inzidenzratendifferenz (IRD) für einen Rückfall zum Zeitpunkt Woche 12 zwischen Verum und Placebo für die einzelnen Studien (Publikationen) mit dem 95% Konfidenzintervall (95% KI). Kein statistisch signifikanter Therapieerfolg bei Breneman et al. (Tacrolimus Salbe), Paller et al. (Tacrolimus Salbe), Berth-Jones et al. Salbengrundlage (Fluticason proprionat (FP) 0,005% Salbe), Van der Meer et al. (FP 0,005% Salbe) und Rubio-Gomis et al. (FP 0,05% Creme).

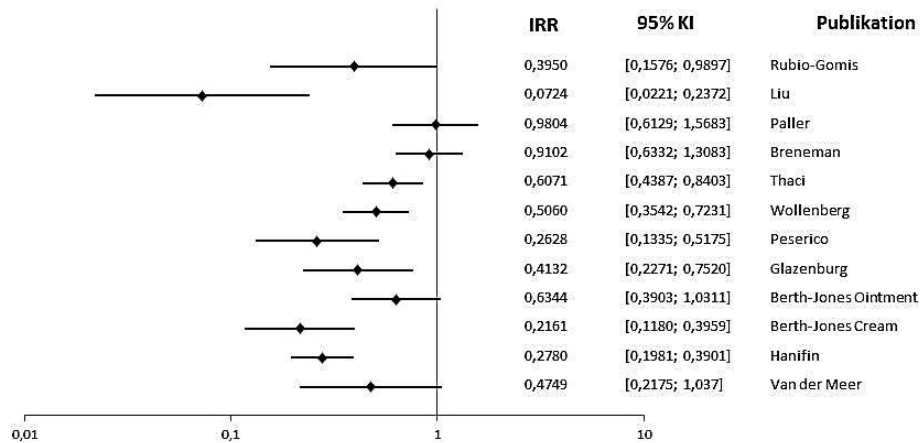
	FP Salbe 2x/Woche (0,005%)	FP Creme 2x/Woche (0,05%)	MPA Creme 2x/Woche (0,1%)	TAC 3x/Wo (0,03%)	TAC 3x/Wo (0,1% o. 0,03%)	TAC 2x/Woche (0,1%)	TAC 2x/Woche (0,03%)
--	-------------------------------	------------------------------	------------------------------------	-------------------------	------------------------------------	---------------------------	----------------------------

	Van der Meer	Glazenburg	Berth-Jones	Berth-Jones	Hanifin	Rubio-Gomis	Liu	Peserico	Paller	Breneman	Wollenberg	Thaci
IRR (95% KI)	0,4749 (0,2175; 1,037)	0,4132 (0,2271; 0,7520)	0,6344 (0,3903; 1,0311)	0,2161 (0,1180; 0,3959)	0,2780 (0,1981; 0,3901)	0,3950 (0,1576; 0,9897)	0,0724 (0,0221; 0,2372)	0,2628 (0,1335; 0,5175)	0,9804 (0,6129; 1,5683)	0,9102 (0,6332; 1,3083)	0,5060 (0,3542; 0,7231)	0,6071 (0,4387; 0,8403)
IRD (95% KI)	-0,4034 (-0,8093; 0,0025)	-0,5936 (-1,012, -0,1751)	-0,2142 (-0,4418; 0,0134)	-0,5570 (-0,7642; - 0,3498)	-0,5225 (-0,6903; - 0,3547)	-0,3576 (-0,7224; 0,0072)	-0,4394 (-0,6133; - 0,2656)	-0,2173 (-0,3251; - 0,1095)	-0,0067 (-0,1674; 0,1540)	-0,0267 (-0,1308; 0,0774)	-0,1234 (-0,1896; - 0,0572)	-0,0982 (-0,1627; - 0,0337)
NNT (95% KI)	2,48 (1,24; 400)	1,70 (0,99; 5,70)	4,7 (2,3; 74,6)	1,80 (1,3; 2,9)	1,91 (1,45; 2,82)	2,80 (1,40; 138,90)	2,3 (1,63; 3,80)	4,6 (3,8; 9,1)	149,3 (5,97; 6,49)	37,5 (7,65; 12,9)	8,10 (5,27; 17,5)	10,2 (6,1; 29,7)

**Tab. 6 Inzidenzratendifferenz (IRD) und Inzidenzratenverhältnis (IRR) zum Zeitpunkt Woche 12,** Es erfolgte eine Berechnung der Inzidenzraten für einen Rückfall zum Zeitpunkt Woche 12 unter proaktiver Therapie in der Verum- und Placebo-Gruppe. Die Woche 12 wurde als Zeiteinheit gewählt, da sie in allen Studien enthalten war. Aus der Differenz bzw. Verhältnis der Werte in der Verum- und Placebo-Gruppe erfolgte die Berechnung der IRD und IRR. Die IRD spiegelt die Zahl der verhinderten Rückfälle innerhalb von zwölf Wochen wieder, die IRR spiegelt das Verhältnis zwischen „Rückfall unter Verum“ und „Rückfall unter Placebo“ wider, bezogen auf den Zeitpunkt Woche zwölf. IRD = Inzidenzratendifferenz, IRR = Inzidenzratenrisiko, 95% KI = 95% Konfidenzintervall, NNT = Number Needed to treat, MPA = Methylprednisolon aceponat, FP = Fluticason propionat, TAC = Tacrolimus



**Abbildung 12** Forest plot Inzidenzratenverhältnis in den einzelnen Studien



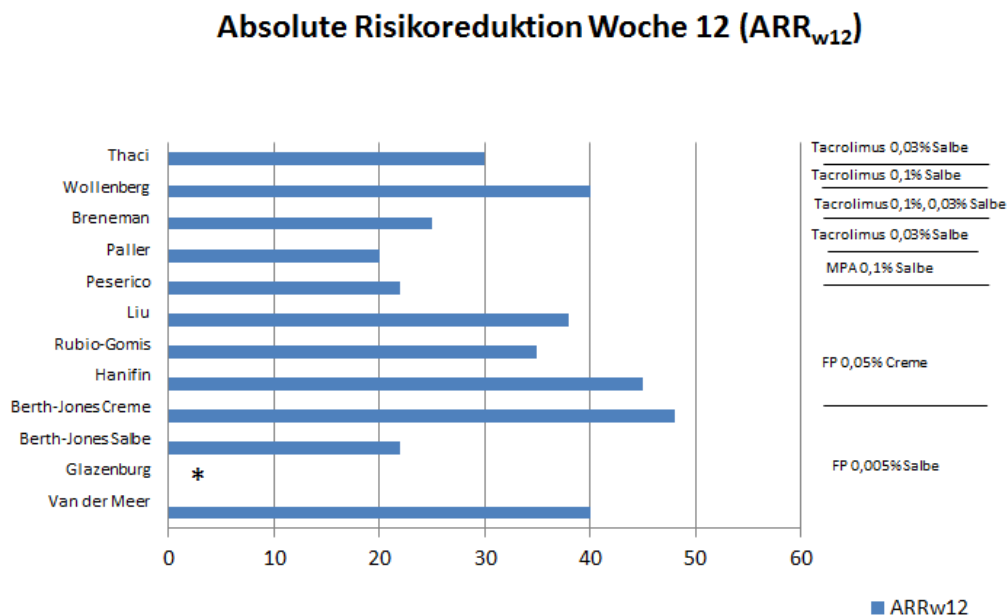
**Abb. 12 Forest plot Inzidenzratenverhältnis in den einzelnen Studien**, Forest plot zur Darstellung des Inzidenzratenverhältnisses (Incidence Rate Ratio IRR) zwischen Verum und Placebo für die einzelnen Studien (Publikationen) mit dem 95% Konfidenzintervall (95% KI). Kein statistisch signifikanter Therapieerfolg bei Breneman et al. (Tacrolimus Salbe), Paller et al. (Tacrolimus Salbe), Berth-Jones et al. Salbengrundlage (Fluticason propionat FP 0,005% Salbe) und Van der Meer et al. (FP 0,005% Salbe).

#### 4.3.4. Analyse der $ARR_{w12}$

Die Differenz der Wahrscheinlichkeiten, keinen Schub des Atopischen Ekzems an Woche zwölf zu erleiden, definiert als Absolute Risikoreduktion Woche 12 ( $ARR_{w12}$ ), zeigt die niedrigsten Werte bei einer Anwendung von MPA 0,1% Creme 2x/Woche [41] und Tacrolimus 0,03% oder 0,1% 3x/Woche. [33, 34] (Tab. 7) Eine deutlich höhere Differenz und damit höhere Effektivität gegenüber Placebo zeigt sich in der Anwendung von FPA 0,05% Creme 2x/Woche und Tacrolimus 0,1% oder 0,03% 2x/Woche. [35, 38-40, 43, 44] Auffallend sind die weit auseinander liegenden  $ARR_{w12}$  bei einer Anwendung von FPA 0,005% Salbe 2x/Woche von 40% bei Van der Meer et al. [42] und 22% bei Berth-Jones et al. [38] In diesem Zusammenhang muss auch auf die erhebliche Differenz zwischen der Anwendung von FPA 0,005% Salbe

2x/Woche bei Berth-Jones et al. mit einer  $ARR_{w12}$  von 22% und der Anwendung von FPA 0,05% Creme 2x/Woche bei Berth-Jones et al. mit einer  $ARR_{w12}$  von 48% hingewiesen werden. [38] Erkennbar sind zudem höhere  $ARR_{w12}$  bei einer Anwendung von Tacrolimus 2x/Woche [35, 39] gegenüber Tacrolimus 3x/Woche. [33, 34] (Abb. 13)

**Abbildung 13** Absolute Risikoreduktion für einen Rückfall zum Zeitpunkt Woche 12 ( $ARR_{w12}$ )



**Abb. 13 Absolute Risikoreduktion für einen Rückfall zum Zeitpunkt Woche 12 ( $ARR_{w12}$ ),** Darstellungen der  $ARR_{w12}$  in %, definiert als die Differenz der Wahrscheinlichkeiten, in der Verum und Placebo Gruppe in Woche zwölf keinen Rückfall des Atopischen Ekzems zu erleiden. Die Berechnung erfolgte anhand der Kaplan-Maier-Diagramme. Auf der x-Achse ist zudem das Therapieregime in den einzelnen Publikationen dargestellt.

\*= Die Publikation Glazenburg et al. wies kein Kaplan-Maier-Diagramm auf, sodass eine Berechnung des Fixed time profit nicht möglich war

	FP Salbe 2x/Woche (0,005%)			FP Creme 2x/Woche (0,05%)				MPA Creme 2x/Woche (0,1%)	TAC 3x/Woche (0,03%)	TAC 3x/Woche (0,1% o. 0,03%)	TAC 2x/Woche (0,1%)	TAC 2x/Woche (0,03%)
	Van der Meer	Glazenburg*	Berth- Jones	Berth- Jones	Hanifin	Rubio-Gomis	Liu	Peserico	Paller	Breneman	Wollenberg	Thaci
Kein Rückfall in Woche 12 (% aus Kaplan-Meier Diagramm) Verum / Placebo	70% / 30%	NR	60% / 38%	82% / 34%	80% / 35%	85% / 50%	96% / 58%	90% / 68%	55% / 35%	65% / 40%	65% / 25%	75% / 45%
ARR <sub>w12</sub>	40%	NR	22%	48%	45%	35%	38%	22%	20%	25%	40%	30%

**Tab. 7 Absolute Risikoreduktion Woche 12 (ARR<sub>w12</sub>),** Darstellung der Wahrscheinlichkeiten keinen Rückfall zu erleiden bis Woche zwölf in den Verum- und Placebo-Gruppen. Die Werte wurden aus den Kaplan-Meier-Kurven extrahiert. Aus der Differenz der Werte berechnet sich die Absolute Risikoreduktion Woche 12 (ARR<sub>w12</sub>) in %

NR = not reported, FP = Fluticason propionat, MPA = Methylprednisolon aceponat, TAC = Tacrolimus

\* Glazenburg et al veröffentlichten kein Kaplan-Meier-Diagramm, eine Berechnung des ARR<sub>w12</sub> war nicht möglich

#### 4.4. Sicherheitsprofil der Studienmedikamente

Im Rahmen von klinischen Studien müssen alle medizinischen Veränderungen und Eingriffe des Patienten, wie grippale Infekte, Operationen oder auch Unfälle als Nebenwirkung (Adverse Event / AdE) an den jeweiligen Sponsor gemeldet werden. Aufgrund dieser Tatsache ist bei der Bewertung des Sicherheitsprofils eines Prüfpräparates insbesondere die Anzahl der Nebenwirkungen, die als medikamentenassoziiert eingestuft wurden, von Bedeutung. Die Anzahl der medikamentenassoziierten Nebenwirkungen unter TCS war niedrig. Van der Meer et al. [42] berichteten über vier wahrscheinlich assoziierte, drei möglicherweise assoziierte, und eine fast sicher mit dem Prüfmedikament assoziierte Nebenwirkung. Insgesamt sechs weitere Fälle von medikamentenassoziierten Nebenwirkungen wurden in den anderen Publikationen [37, 40, 41, 43] beschrieben. Die häufigsten Nebenwirkungen insgesamt waren Infektionen im Hals-, Nasen- und Ohrenbereich. Bei Liu et al. [44] fällt eine niedrigere Zahl der Patienten mit Nebenwirkungen im Vergleich zu den anderen Publikationen mit einer Anwendung von FPA 0,05% Creme 2x/Woche auf.

Auffallend bei einer Anwendung von Tacrolimus 0,03% oder 0,1% 3x/Woche ist die niedrige Zahl der Patienten mit Nebenwirkungen sowie die Tatsache das in der Verum- und Placebo-Gruppe prozentual etwa gleich viele Patienten eine Nebenwirkung aufweisen. [33, 34]

Zwei Studien [35, 39] mit einer Anwendung von Tacrolimus berichteten über medikamentenassoziierte Nebenwirkungen. Während eines Zeitraumes von zwölf Monaten beschrieben Wollenberg et al. 47 [35] und Thaci et al. 40 [39] Fälle von medikamentenassoziierten Nebenwirkungen. Die Zahl der Patienten mit medikamentenassoziierten Nebenwirkungen unter Placebo lag aber in einem ähnlichen Bereich mit 38 [35] und 37 [39] Fällen.

Eine Übersicht der publizierten Daten zum Nebenwirkungsprofil des jeweiligen Prüfpräparates zeigt Tabelle 8.

	FP Salbe 2x/Woche (0,005%)	FP Creme 2x/Woche (0,05%)	MPA Creme 2x/Woche (0,1%)	TAC 3x/Woche (0,03%)	TAC 3x/Woche (0,1% o. 0,03%)	TAC 2x/Woche (0,1%)	TAC 2x/Woche (0,03%)
--	-------------------------------	------------------------------	------------------------------------	----------------------------	---------------------------------------	---------------------------	----------------------------

	Van der Meer	Glazenburg	Berth-Jones	Berth-Jones	Hanifin	Rubio-Gomis	Liu	Peserico	Paller	Breneman	Wollenberg	Thaci
Anzahl NW	37	AP: 34, MP: NR	NR		NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Anzahl Patienten mit NW Verum/Placebo	20	AP: 28 (31%) MP: 18 (45%) / 5 (14%)	9		Maintenance phase 71 (31%) / 29 (24%)	Entire study 21 (38,9%) DMP 9 (34,8%) / 11 (47,8%)	AP: 4 (3,4%) MP: 9 (17,0%) / 9 (17,0%)	Entire study 61 (24%) MP 17(15%) / 26 (24%)	8 / (11,8%) / 4 (11,1%)	Phase II 10 (8,0%) / 6 (8,5%)	NR	NR
SAE Verum/Placebo	1	AP:1 (accidental craniocerebral injury) MP: 0	4 (exacerbation Asthma, erysipelas, 2 flares of eczema)		NR	1 (aphthous stomatitis)/ 1(mastoiditis)	2 (3,8%)/ 0	0	NR	NR	During DCP 5 (4,3%) / 3 (2,8%)	During DCP 7 (5,6%) / 1 (0,8%)
NW in Zusammenhang mit Medikation	Probably 4 (10,8%) Possibly 3 (8,1%) Almost certainly 1(2,7%) SAE: 1 (exacerbation AD)	AdE: 0 Drug-related site effects: 3 (3%) (Hyperpigmentation, transient teleangiectasia, folliculitis)	NR		1 (acne)	MP 0 OSP 1	AP: 0 MP: 0	Entire study : 1 (skin burning) MP: 0	NR	NR	AdE: 47 (40,5%) / 38 (35,2%) SAE: 2 (super-infection of dermatitis, eczema herpeticatum)	AdE: 40 (32,0%) / 37 (29,6%) SAE: NR
Häufigsten NW	“Pruritus, oedema of eyelid, bacterial infection”	“Related to ear, nose, throat or lower respiratory tract.”	“Ear, nose, throat infection”		“Relating to ear, nose and throat”	NR	“Infections, infestations, general disorders, administration site conditions, resp., thoracic, int.disorders, GI disorders”	NR	„Burning, Pruritus“	„Burning, Pruritus“	“Application site pruritus, folliculitis were the most causally related AE”	“Application site pruritus, Application site irritation”
Kortisonspiegel Serum / NN-Suppression	“No significant changes in geometric mean cortisol over 16-week treatment phase”	“Urinary overnight cortisol/creatinine ratio: no evidence of any treatment effect after 4 wks.”	NR		“Evidence of possible adrenal suppression in two subjects”	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hautatrophie	“Skin biopsies: no evidence of atrophy was found in the 32 biopsies taken at the end of the long-term phase	“Visual assessment: skin atrophy or striae were not observed.”	2 (teleangiectasia, striae)	1 (teleangiectasia)	“Visual skin assessment: no evidence of drug-related cutaneous atrophy”	NR	“Visual assessment: no significant difference in the change from baseline.”	“No new visual signs of atrophy were reported.”	NR	NR	NR	NR

**Tab. 8 Nebenwirkungen**, extrahiert aus den elf untersuchten Publikationen

FP= Fluticason propionat, MPA = Methylprednisolon aceponat, TAC = Tacrolimus, AP = Acute phase, MP = Maintenance phase, NR = not reported, DCP = Disease control period, AdE= Adverse event, SAE = Serious Adverse Event, NW = Nebenwirkung, OSP = Open label phase, GI = gastrointestinal, NN = Nebenniere

Von besonderer Bedeutung im Rahmen klinischer Studien sind schwerwiegende Nebenwirkungen. Diese sogenannten „Serious Adverse Events“ (SAE) sind als lebensbedrohliche, tödliche oder teratogene Nebenwirkungen definiert, die einen Krankenhausaufenthalt, kongenitale Veränderungen oder den Tod zur Folge haben. Dabei muss zwischen einem SAE mit und ohne Assoziation zum Prüfmedikament unterschieden werden. Krankenhausaufenthalte und Operationen mit stationärem Aufenthalt werden dabei auch als SAE gewertet, wenn kein Bezug zum Prüfmedikament besteht, sondern ein Krankenhausaufenthalt beispielsweise aufgrund eines Verkehrsunfalls nötig war. Zwei schwerwiegende Nebenwirkungen (Ekzema herpeticatum, superinfiziertes AE) wurden bei der Anwendung von TCI beschrieben. [35] Bei beiden wurde eine Assoziation zum Prüfmedikament angenommen. Bei den Studien zu TCS wurden insgesamt zehn schwerwiegende Nebenwirkungen aufgelistet, wobei in keinem Fall ein Bezug zur Studienmedikation angenommen wurde. In diesen Fällen handelte es sich bei den SAEs um Unfälle oder Infektionen, bei denen kein Zusammenhang zum Prüfmedikament angenommen wurde. [37, 38, 40, 42, 44]

#### **4.5. Vergleich der Parameter zur Eignungsbeurteilung**

Im Rahmen der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit soll neben dem Vergleich der unterschiedlichen proaktiven Therapieregime auch eine Eignungsbeurteilung der angewandten Vergleichsparameter erfolgen.

Daher erfolgte eine Überprüfung der Parameter anhand Extrahierbarkeit, Stabilität, und Interpretierbarkeit. Eine Übersicht bietet Tabelle 9.

Mindestens ein klinischer Endpunkt (SCORAD, EASI, DLQI, etc.) konnte aus 8 von 11 Studien einfach extrahiert werden. Aber es konnte kein gleicher klinischer Endpunkt aus allen Studien bestimmt werden. Am häufigsten konnte der SCORAD [37, 40, 42] und der DLQI [35, 39, 44] extrahiert werden, gefolgt vom EASI [35, 41] (Tab. 4). Aufgrund der niedrigen Übereinstimmung der klinischen Endpunkte wurde die Extrahierbarkeit als „niedrig“ eingestuft. Die Erfassung der klinischen Endpunkte beruht auf die Erfahrung des Arztes. Somit kann es zu unterschiedlichen Ergebnissen führen – je nach behandelndem Arzt. Aufgrund dieser möglicherweise reduzierten „Inter-rater-Variabilität“ wurde die Stabilität als „mittel“ eingestuft. Da die klinischen

Endpunkte nicht alle zur gleichen Zeit erfasst worden sind und auch kein klinischer Endpunkt zu extrahieren war, der in jeder Publikation veröffentlicht worden ist, wurde die Interpretierbarkeit als „mittel“ eingestuft.

**Tab. 9** Eignungsbeurteilung der Vergleichsparameter

<b>Bewertung</b> <b>Vergleichs- parameter</b>	Extrahierbarkeit Aus den Publikationen	Stabilität gegenüber Verzerrgrößen	Interpretierbarkeit durch den Leser
Klinische Endpunkte	niedrig (SCORAD 3/11 DLQI 3/11 EASI 2/11)	mittel	mittel
Anzahl der Patienten mit einem Rückfall bis zum Studienende	hoch (11/11)	niedrig	hoch
Mediane Zeit bis zum Rückfall Verum	niedrig (4/11)	niedrig	hoch
Mediane Zeit bis zum Rückfall Placebo	hoch (10/11)	hoch	hoch
Mediane Zeit bis zum Rückfall Ratio	niedrig (4/11)	niedrig	hoch
ARR <sub>w12</sub>	hoch (10/11)	hoch	hoch
ARR, RRR	hoch (11/11)	mittel	hoch
IRR, IRD	hoch (11/11)	hoch	mittel

**Tab. 9 Eignungsbeurteilung der Vergleichsparameter,** Beurteilung der in der Arbeit angewandten Vergleichsparameter hinsichtlich Extrahierbarkeit aus den Publikationen, Stabilität gegenüber Verzerrgrößen, wie Studiendauer und Schweregrad der Population und Interpretierbarkeit durch den Leser. Angewandte Skala reicht von niedrig bis hoch. Die Beurteilung der Extrahierbarkeit wurde als niedrig eingestuft, wenn eine Extrahierbarkeit in 0-4 Publikationen gegeben war, als mittel bei 5-8 und hoch bei einer Extrahierbarkeit in 9-11 Publikationen.

Die Anzahl der Patienten mit einem Rückfall bis zum Studienende („Number of patients relapsed during study“) konnte aus allen Studien extrahiert werden und ist auch leicht zu interpretieren. Dennoch ist es kein geeigneter Parameter, da die Beeinflussbarkeit durch die Studiendauer und den Schweregrad der Erkrankung erheblich ist und damit keine ausreichende Stabilität gegeben ist.

Die Medianen Zeit bis zum Rückfall („Median time to relapse“) in der Verum-Gruppe konnte aufgrund einer oft zu kurzen Studiendauer nur in 4 Publikationen aus der Verum-Gruppe extrahiert werden. Ebenso verhält es sich mit der Mediane Zeit Ratio, zwischen Verum- und Placebo-Gruppe. Damit ergibt sich bei beiden Parametern eine niedrige Stabilität. Die Mediane Zeit bis zum Rückfall in der Placebo-Gruppe konnte hingegen aus 10 der 11 Publikationen extrahiert werden, wodurch die Extrahierbarkeit als hoch eingestuft worden ist. Eine Verzerrung durch die Studiendauer ist damit nicht gegeben, die Stabilität kann dadurch als „hoch“ eingestuft werden. Die Interpretierbarkeit ist bei allen drei Parametern ausreichend gegeben.

Die Absolute Risikoreduktion für einen Rückfall bis Woche 12 ( $ARR_{w12}$ ) konnte aus 10 der 11 Publikationen problemlos extrahiert werden. Sie setzt das Vorhandensein eines Kaplan-Meier-Diagramms voraus. Sie konnte somit aus 10 der 11 Publikationen extrahiert werden. (Extrahierbarkeit „hoch“). Durch die Wahl des Vergleichszeitpunktes ist die Stabilität hoch, denn eine Verzerrung durch die Studiendauer, oder andere Parameter ist nicht gegeben. Die Schwere der untersuchten Patientenpopulation wird durch die Kontrollgruppe kontrolliert. Der Wert lässt sich durch den Leser leicht und intuitiv interpretieren. Stabilität und Interpretierbarkeit wurden somit als „hoch“ bewertet.

ARR und RRR für einen Rückfall bis zum Studienende können mit Hilfe der gegebenen Parameter aus allen Publikationen extrahiert werden. Die Berechnung der Konfidenzintervalle benötigt jedoch einen Statistiker. Damit ist die Extrahierbarkeit als „mittel“ eingestuft. Eine Beeinflussung der Werte ist durch die Studiendauer möglich (Stabilität „mittel“). ARR und RRR werden vielfach in der wissenschaftlichen Welt verwendet, die Interpretierbarkeit ist damit „hoch“.



IRR und IRD für einen Rückfall bis Woche 12 können nur mit Hilfe eines Statistikers extrahiert werden. Daher wurde die Extrahierbarkeit in diesem Fall als „mittel“ bewertet. Da IRR und IRD keine gängigen Parameter, wie Relatives Risiko oder Absolutes Risiko sind, wurde auch die Interpretierbarkeit als „mittel“ eingestuft. Die Stabilität gegenüber Studiendauer und Größe der Studienpopulation ist jedoch gegeben.

## **5. Diskussion**

Mit der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit wurde die seit etwa zehn Jahren angewandte proaktive Therapie des Atopischen Ekzems näher beleuchtet. Ein Vergleich der unterschiedlichen Therapieregime in den elf untersuchten Publikationen mit einem Beobachtungszeitraum von 16 bis 48 Wochen konnte aufzeigen, dass eine proaktive Therapie mit Fluticason propionat (FP) 0,05% Creme zweimal wöchentlich eine höhere Effektivität hat, als FP 0,005% Salbe, Tacrolimus 0,1% und 0,03% Salbe und Methylprednisolon aceponat 0,1% Creme. Alle Therapieformen konnten für einen Zeitraum von 0-16 Wochen verglichen werden, die Anwendung von Tacrolimus Salbe konnte darüber hinaus bis Woche 48 beurteilt werden. Keine der Therapieregime wurde über 48 Wochen hinaus untersucht. Somit können keine Aussagen über die untersuchten Studiendauern von 16-48 Wochen hinaus getroffen werden.

Die in der vorliegenden Arbeit herangezogenen Vergleichsparameter wurden kritisch untersucht und hinsichtlich ihrer Stabilität, Extrahierbarkeit und Interpretierbarkeit bewertet. Nur die Parameter Inzidenzratendifferenz, Inzidenzratenrelation und Absolute Risikoreduktion Woche 12 erwiesen sich als ausreichend valide und verlässlich.

Insbesondere die Langzeitanwendung des Klasse III Steroids FP kann zu Nebenwirkungen führen, wenn die proaktive Therapie die gegebene Studiendauer von 20 Wochen überschreitet. Auch die Verwendung im Gesicht, Genitale, Intertrigines oder bei Kleinkindern kann eine Anwendung limitieren.

Im Folgenden werden zunächst die angewandte Methodik und die verwendeten Vergleichsparameter diskutiert und anschließend die Ergebnisse kritisch hinterfragt und bewertet.

### **5.1. Auswahl der eingeschlossenen Arbeiten**

Die zwei sehr großen und umfassenden Datenbanken PubMed und Cochrane Library wurden mit Hilfe eines Suchalgorithmus durchsucht. Mögliche Fehlerquellen in der Literaturrecherche liegen in einem voreiligen Ausschluss von Publikationen auf Grund des Titels oder Abstracts. Möglicher Kritikpunkt der elektronischen Suche ist zudem

die fehlende Suche in weiteren Datenbanken, wie EMBASE oder MedLine, sowie ein fehlendes Erfassen von Publikationen anderer Sprachen. Dieses hätte reduziert werden können, wenn auch ein deutschsprachiger Suchalgorithmus eingesetzt worden wäre. Da aber die meisten qualitativ hochwertigen Publikationen, in dem Umfang, wie sie für diese Arbeit benötigt wurden, in englischsprachigen Fachjournals veröffentlicht werden, wurde keine Suche in anderen Sprachen durchgeführt.

Weiterhin kann darüber diskutiert werden, ob die Einschlusskriterien für diese Arbeit zu streng gewählt wurden und Publikationen, die keine klinischen Endpunkte erfassten, hätten miteinbezogen werden müssen. Einzelne Studien mit Werten zu transepidermale Wasserverlust oder histologischen Parametern können die Ergebnisse zwar bekräftigen, für einen direkten Vergleich sind sie aber nicht geeignet. Ziel war ein Vergleich der Studien insbesondere anhand klinischer Endpunkte, die auch in der täglichen Routine erfasst werden können. Histologische Ergebnisse oder Hautfunktionsparameter sind aufwendigere Parameter, die sich nicht einfach im klinischen Alltag reproduzieren lassen oder für jeden einfach interpretierbar sind.

## **5.2. Eignung der Parameter zur Vergleichsbeurteilung**

Die der Übersichtsarbeit zugrundeliegenden Beurteilungsparameter wiesen große qualitative Unterschiede auf. Die wesentlichen Merkmale, die die Parameter erfüllen sollten, waren eine leichte Extrahierbarkeit aus den Publikationen und eine gute Interpretierbarkeit durch den Leser. Zudem sollte der ideale Vergleichsparameter eine hohe Stabilität aufweisen und gegenüber möglichen Verzerrgrößen, wie Studiendauer und Schweregrad der untersuchten Studienpopulation robust sein.

Klinische Endpunkte, wie SCORAD, EASI oder IGA sind sinnvolle Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolges, die in der Dermatologie breite Anwendung finden und einen strukturierten Vergleich und Beurteilung einer Therapie auf internationaler Ebene ermöglichen. Sie sind für behandelnde Dermatologen gut verständlich und leicht zu interpretieren. Außerhalb des Fachgebiets der Dermatologie sind SCORAD, EASI und IGA nicht immer bekannt. Interpretierbarkeit durch andere Fachrichtungen, wie Allgemeinmedizin oder Pädiatrie, die ebenso eine wichtige Rolle bei der Versorgung der Patienten spielen, kann erschwert sein.

Ebenso muss bedacht werden, dass eine längere Studiendauer und damit längere Anwendung einer Prüfsubstanz den Therapieeffekt erhöhen und damit zu besseren klinischen Endpunkten führen kann, als eine kurze Anwendung eines Prüfpräparates. Insbesondere die Lichenifikation kann bei einer kurzen Therapiedauer nicht immer erfolgreich behandelt werden. Die Lichenifikation ist ein typisches klinisches Bild bei einem chronischen AE und bedarf einer längeren Therapie, bis eine Besserung eintritt. [45] Zusätzlich muss bedacht werden, dass die klinischen Parameter nur bei den fest definierten Arztbesuchen in der Klinik/Praxis erfasst werden – Veränderungen des Hautzustandes zwischen den Visiten werden nicht berücksichtigt. Eine Möglichkeit dies zu umgehen ist der Patient-oriented Scoring of Atopic Dermatitis, der PO-SCORAD. Dieser ist ein Score, den der Patient selbständig und zu Hause bestimmen kann. Somit könnte eine häufigere Beurteilung des Hautzustandes erfolgen. Untersuchungen konnten zeigen, dass zwischen dem durch das ärztliche Personal bestimmten SCORAD und dem selbst erhobenen PO-SCORAD eine hohe Korrelation besteht. [46] Eine Bestimmung des PO-SCORAD erfolgte aber in keiner der untersuchten Studien.

In den untersuchten Publikationen wurden verschiedene klinische Endpunkte erfasst. Mal wurde eine Änderung des SCORAD, des EASI oder des DLQI als Studienendpunkt definiert. Es konnte kein klinischer Endpunkt extrahiert werden, der in allen Publikationen in gleichem Maße oder zum gleichen Zeitpunkt bestimmt worden ist. Aus diesem Grund ist eine Vergleichsbeurteilung in der hier vorliegenden Arbeit anhand klinischer Parameter nicht geeignet.

„Die Anzahl der Patienten mit einem Rückfall bis Studienende“ in der Verum- und Placebo-Gruppe ist ein einfach extrahierbarer und gut verständlicher und leicht interpretierbarer Parameter. Er ermöglicht es auf einen schnellen Blick zu erfassen, wie viele Patienten trotz der Therapie eine Verschlechterung ihres Ekzems hatten. Damit ermöglicht er in der Theorie einen guten Vergleich zwischen unterschiedlichen Therapieregimes.

Allerdings ist der Parameter leicht beeinflussbar. Wesentlichen Einfluss auf die Stabilität des Parameters hat die Studiendauer. Je länger eine Studie andauert, desto mehr Rückfälle können dokumentiert werden. Die untersuchten Publikationen wiesen

eine erhebliche Differenz in der Studiendauer auf (16 bis 48 Wochen). Nur 42,9 % der Studien mit TCS wiesen eine Studiendauer von >16 Wochen auf, 100% der Studien mit TCI hatten aber eine Studiendauer von >16 Wochen. (Tab. 10) Zudem waren die Studien mit TCS stets kürzer als die Studien mit TCI, sodass es sich hierbei um eine relevante Verzerrung handelt und eine systematische Vergleichsbeurteilung erheblich einschränkt.

**Tab. 10** Vierfeldertafel zu den Studiendauern in den Studien mit TCS und TCI

	TCS	TCI	
≤16 Wochen	4	0	4
>16 Wochen	3	4	7
	7	4	11

**Tab. 10.** Die Vierfeldertafel bietet eine Übersicht über die Anzahl der Studien mit einer Studiendauer ≤16 Wochen und >16 Wochen mit einer Anwendung von topischen Glukokortikoiden (TCS) und topischen Calcineurininhibitoren (TCI). 4 der 11 Studien (57,1%) mit einer Anwendung von TCS wiesen eine Studiendauer ≤16 Wochen und 3 Studien (42,9%) eine Studiendauer von >16 Wochen auf. Bei den Studien mit TCI waren alle länger als 16 Wochen (100%). Die Studien mit TCS >16 Wochen waren jedoch in allen Fällen kürzer als die Studien mit TCI.

Auch die Anzahl der Patienten mit einem Rückfall ist in einer schwer betroffenen Studienpopulation höher, als bei Patienten mit einem milden AE. Da sich die Publikationen auch in den Schweregraden der erfassten Patienten erheblich unterscheiden, ist dieser Parameter nur sehr eingeschränkt zwischen den Studien vergleichbar und führt zu einer relativen Verzerrung.

Die Mediane Zeit bis zum Rückfall ist ein gut extrahierbarer und interpretierbarer Parameter, der eine breite Anwendung in klinischen Studien findet und somit im klinischen Alltag bekannt ist. Allerdings setzt sie eine ausreichend lange Studiendauer voraus. Ersichtlich wird dies auch bei der Betrachtung der Medianen Zeit bis zum Rückfall in den untersuchten Studien mit einer Dauer von 40-48 Wochen. Hier lag die Mediane Zeit bis zum Rückfall bei >116 Tagen [33-35, 39], sodass davon ausgegangen werden kann, dass eine Studiendauer von nur 112 Tagen, wie in den vorliegenden

Studien zu FP-Creme, FP-Salbe und MPA, die Mediane Zeit bis zum Rückfall nicht erfassen kann. Dies ist auch für den Laien aus dem Kurvenverlauf der Kaplan-Meier Kurven abzuleiten. Somit ist die Überlegenheit der Studien mit einer Anwendung von FP Creme 2x/Woche [38, 40, 43, 44], FP Salbe 2x/Woche [37, 38, 42] und MPA Creme 2x/Woche [41], die scheinbar durch eine lange Mediane Zeit bis zum Rückfall gegeben ist, sehr kritisch zu bewerten. Allerdings bietet der Parameter bei Untersuchung der Placebo-Gruppe eine Möglichkeit, Rückschlüsse auf die Schwere der betroffenen Studienpopulation zu ziehen: Je länger die Mediane Zeit bis zum Rückfall in der Placebo-Gruppe ist, desto mehr kann von einer milden AE-Population ausgegangen werden. (Tab. 11) Eine längere Mediane Zeit bis zum Rückfall in der Placebo-Gruppe deckt sich mit der Angabe, dass es sich um eine milde bis moderate Studienpopulation handelt. Das relative Verhältnis der medianen Zeit bis zum Rückfall, also das Verhältnis von medianer Zeit für einen Rückfall zwischen Verum- und Placebogruppe ist ein stabiler, weniger anfälliger Parameter als die Mediane Zeit allein, der allerdings eine genügend lange Studiendauer und ausreichende Patientenschwere voraussetzt, um in der Verum-Gruppe bestimmt zu werden. Er war nur in 4 Studien extrahierbar, ansonsten wegen zu kurzer Studiendauer nicht bestimmbar. Ebenso verhält es sich mit der Medianen Zeit Differenz – der Differenz zwischen Medianen Zeit zwischen der Verum- und Placebo-Gruppe (Tab. 4)

Ein schweres Atopisches Ekzem zeichnet sich durch eine hohe Rate an Ekzemschüben aus und lässt sich nicht ausschließlich mit einer rückfettenden topischen Therapie (Placebo-Gruppe) behandeln.

**Tab. 11** Beurteilung des Schweregrades der Studienpopulation anhand der Medianen Zeit bis zum Rückfall der Placebo-Gruppe

Publikation	Angegebene Schweregrad der untersuchten Studienpopulation in der Publikation	Mediane Zeit bis zum Rückfall Placebo-Gruppe (Tage)	Ermittelter Schweregrad der Studienpopulation anhand der Medianen Zeit bis zum Rückfall in der Placebo-Gruppe
<b>Van der Meer</b>	moderat-schwer	36,92	moderat-schwer
<b>Glazenburg</b>	moderat-schwer	18,20	schwer
<b>Berth-Jones Salbe</b>	moderat-schwer	37,80	moderat-schwer
<b>Berth-Jones Creme</b>	moderat-schwer	41,48	moderat-schwer
<b>Hanifin</b>	moderat-schwer	32,67	moderat-schwer
<b>Rubio-Gomis</b>	mild-moderat	65,0	moderat
<b>Liu</b>	mild-moderat	142,0	mild
<b>Peserico</b>	moderat-schwer	nicht bestimmbar	mild
<b>Paller</b>	moderat-schwer	31,25	moderat-schwer
<b>Breneman</b>	moderat-schwer	42,9	moderat-schwer
<b>Wollenberg</b>	mild-schwer	11,0	schwer
<b>Thaci</b>	mild-schwer	56,47	moderat-schwer

**Tab. 11 Beurteilung des Schweregrades der Studienpopulation anhand der Medianen Zeit bis zum Rückfall der Placebo-Gruppe,** Die Gegenüberstellung der in den Publikationen angegebenen Schweregrade der Studienpopulationen und der Medianen Zeit bis zum Rückfall in den Placebo-Gruppen, sowie der aus der Medianen Zeit bis zum Rückfall in den Placebo-Gruppen abgeleiteten Schweregrade der Populationen. Je kürzer die Mediane Zeit bis zum Rückfall in der Placebo-Gruppe (<20 Tage), desto schwerer erkrankt ist die untersuchte Population. Sehr milde Studienpopulationen weisen hingegen eine sehr lange Mediane Zeit bis zum Rückfall in der Placebo-Gruppe auf (>100 Tage). Eine Mediane Zeit bis zum Rückfall in der Placebo-Gruppe von 21-50 Tagen wurde als moderat-schwer eingestuft, eine Mediane Zeit bis zum Rückfall in der Placebo-Gruppe von 51-99 Tagen als moderate Studienpopulation.

Statistische Vergleichsparameter bieten die Möglichkeit eines standardisierten Vergleichs von Therapieregimes. Relative Risikoreduktion (RRR) und Risikodifferenz bzw. Absolute Risikoreduktion (ARR) konnten in allen Studien

berechnet werden, jedoch beziehen sich die Ergebnisse auf eine Risikobewertung für einen Rückfall bis zum jeweiligen Studienende. Eine Vergleichbarkeit muss bei den unterschiedlich langen Studiendauern (16 Wochen bis 12 Monate) sehr kritisch gesehen werden.

Das Konzept der Inzidenzdichte hingegen bezieht die Zielereignisse nicht nur auf die Zahl der Patienten mit einem Rückfall, sondern auch auf die Zeit und ist somit unabhängiger von der Studiendauer – der primären Verzerrgröße bei der vorliegenden Analyse. Mit diesem Hintergrund erfolgte eine Berechnung der Inzidenzratendifferenz (IRD) und des Inzidenzratenverhältnis (IRR). Die Parameter sind allerdings nicht direkt aus den Publikationen zu extrahieren. Es muss eine statistische Berechnung, basierend auf den in der Publikation zu Verfügung stehenden Daten erfolgen. Auch die Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist durch die Tatsache, dass die Parameter nicht häufig bestimmt werden und dadurch nicht verbreitet sind, erschwert.

Im Rahmen der Übersichtsarbeit wurde ein Beurteilungsparameter in einem neuen Kontext eingeführt. Absolute Risikoreduktion Woche 12 ( $ARR_{w12}$ ) ist definiert als Maß für den Therapieeffekt, gemessen an der Differenz der Inzidenzen, in der Verum- und Placebo-Gruppe keinen Rückfall (AE-Exazerbation) zu erleiden. Sie spiegelt somit den Vorteil einer Therapieform zu einem fest definierten Zeitpunkt wider.  $ARR_{w12}$  lässt sich schnell und einfach bestimmen, gut interpretieren und erlaubt einen zügigen Vergleich zwischen Verum und Placebo und einen Vergleich zwischen unterschiedlichen Publikationen. Durch den von dem Untersucher selbst festgelegten Zeitpunkt  $x$ , an dem der  $ARR_{wx}$  bestimmt wird, kann eine Beeinflussung des Ergebnisses durch die Studiendauer umgangen werden, eine Verzerrung ist somit gering. Eine klinische Erfahrung des Untersuchers ist für eine optimale Auswahl des Vergleichszeitpunktes von großem Vorteil. Voraussetzung ist zudem das Vorliegen eines Kaplan-Meier-Diagramms. Nur eine einzige Publikation (Glazenburg et al. [37]) wies kein Kaplan-Meier-Diagramm auf. Hiermit konnte diese klinische Studie nicht in die Vergleichsbeurteilung anhand des  $ARR_{w12}$  aufgenommen werden. Eine Beeinflussung der Ergebnisse kann sich aber durch ein ungenaues Abmessen oder eine grobe Skalierung der Kurven und eine schlechte Bildqualität ergeben, was jedoch in den zur Verfügung stehenden Publikationen nicht vorlag.



Ein Vergleich des Nebenwirkungsprofils ist sowohl von ärztlicher, als auch von Patienten-Seite sinnvoll und notwendig. Nebenwirkungen werden in allen Publikationen dargestellt und sind einfach zu extrahieren und zu interpretieren. Allerdings gilt auch hier: je kürzer die Studie, desto weniger Nebenwirkungen werden festgehalten. Dem kann durch eine Häufigkeitsdarstellung von Ereignissen pro behandelte Patientenjahre begegnet werden. Die oft unbewusste Neigung bei lange bekannten Prüfsubstanzen tendenziell weniger Nebenwirkungen zu erfassen, spiegelt sich manchmal in der Nebenwirkungsrate des Placebos der Studie wider. Im Fall der von uns untersuchten Studien wurden nur bei Wollenberg et al. und Thaci et al. die Zahl der Nebenwirkungen die mit dem untersuchten Medikament assoziiert waren in der Verum- und Placebo-Gruppe erfasst. Hier zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen Verum- und Placebo-Gruppe. (Tab. 8)

Der Vergleich der Nebenwirkungen bietet somit allenfalls einen begleitenden Beurteilungsparameter und eignete sich nicht als aussagekräftiger alleiniger Vergleichsparameter.

Insgesamt unterliegen alle Parameter dem Nachteil, dass der Begriff „Rückfall“ in den einzelnen Publikationen unterschiedlich definiert war. Wollenberg et al. [35], Thaci et al. [39] und Hanifin et al. [43] sprechen ab einem Investigator Global Assessment (IGA)  $>2$  von einem Rückfall. Bei Paller et al. [33], Breneman et al. [34] und Liu et al. [44] ist nicht der 5-stufige IGA, sondern ein Wert von  $\geq 2$  im 6-stufigen Physician's Item-Severity Score (PSGA) die Voraussetzung für die Dokumentation eines Rückfalls. Rubio-Gomis et al. [40] definieren einen Rückfall bereits ab einem SCORAD  $>5$  oder  $\geq 25\%$  Veränderung verglichen mit dem SCORAD zu Beginn der Studie. Hiermit wird bereits bei sehr geringer Verschlechterung ein Rückfall erfasst. Peserico et al. [41] definieren einen Rückfall nicht an wiederholbaren, objektiven klinischen Parameter - ein Rückfall wird als solcher definiert, wenn der Patient aus seiner eigenen Perspektive mehr und intensivere Therapie benötigt. Berth-Jones et al. [38] und Glazenburg et al. [37] verwenden zur Definition des Rückfalls den Three-Item Severity Score (TIS), welcher Erythem, Ödem, die Exkoration bewertet. Bei Van der Meer et al. [42] fehlte die Angabe zur Definition eines Rückfalls völlig. Für den Leser ist ein Rückfall am einfachsten anhand des IGA zu erfassen. Welchen Grenzwert

man hierbei aber festlegen soll, ist von Schweregrad der Ausgangspopulation anhängig. Bei einer milden bis moderaten Population ist ein IGA  $\geq 2$  sinnvoll um einen Rückfall zu erfassen, bei moderaten bis schweren Populationen ist ein IGA  $\geq 3$  praktikabel, um die wirklich relevanten Rückfälle zu dokumentieren.

Ab wann nun tatsächlich eine Verschlechterung des Ekzems als Rückfall eingeordnet werden soll, ist in der Literatur nicht eindeutig und klar definiert. Ziel sollte sein, einen Rückfall rechtzeitig und ausreichend zu erfassen ohne, dass bereits eine leichte Verschlechterung des Ekzems als Rückfall definiert wird. Die European Task Force of Atopic Dermatitis beschreibt einen Rückfall, oder einen sogenannten „flare“ (engl., Aufflammen) des Atopischen Ekzems als eine „akute, klinisch signifikante Verschlechterung der klinischen Zeichen und Symptome eines Ekzems, die eine therapeutische Intervention benötigt“ und erfüllt damit die Zielsetzung. [1] Diese Definition ist im klinischen Alltag sinnvoll und praktikabel. In klinischen Studien hingegen müssen standardisierte, reproduzierbare, pragmatische und nachvollziehbare Parameter eingesetzt werden. Aus diesem Grund wird durch jeden Sponsor ein fest definiertes Kriterium für einen Rückfall festgelegt. Die Einigung auf einen Parameter wäre jedoch sinnvoll und nützlich, um zukünftig einen besseren Vergleich zu ermöglichen. Eine Möglichkeit wäre die Erfassung und Veröffentlichung des SCORAD zu fest definierten Zeitpunkten, etwa Woche 0, Woche 4, Woche 8, Woche 12, usw. Dies ermöglicht mit den subjektiven Angaben zu Juckreiz und Schlafqualität die Erfassung der patientenorientierten Symptomatik, bewertet aber auch gleichzeitig den Hautbefund umfassend durch Bestimmung der betroffenen Körperoberfläche und des Schweregrades für Erythem, Papulation, Exkoration, Krusten, Lichenifikation und Hauttrockenheit. Eine einfachere und schnellere Möglichkeit wäre eine Bestimmung des IGA, der dem Leser einen schnellen Überblick und einfache Interpretierbarkeit erschafft, wobei hier die subjektiven Symptome keine Berücksichtigung finden würden.

### **5.3. Bewertung der Ergebnisse**

Die durchgeführte systematische Übersichtsarbeit konnte eine Überlegenheit aller verwendeten Prüfpräparate gegenüber Placebo aufzeigen. Damit konnte die Wirksamkeit und Nützlichkeit des proaktiven Therapiekonzepts bei Atopischem Ekzems gezeigt werden.

Zur Vergleichsbeurteilung der einzelnen proaktiven Therapieformen und Präparate können die statistischen Parameter IRR und IRD und die  $ARR_{w12}$  herangezogen werden. Die Mediane Zeit bis zum Rückfall und die Anzahl der Patienten mit einem Rückfall eignet sich aufgrund der oben beschriebenen Kriterien (5.2.) bei der großen Differenz in den Studiendauern nicht zur Beurteilung der Effektivität in der hier vorliegenden Arbeit. Die Nebenwirkungsrate und die methodische Qualität der Studien müssen bei der Vergleichsbeurteilung unterstützend herangezogen werden.

#### **5.3.1. Beurteilung der Therapieeffektivität**

Anhand der ermittelten  $ARR_{w12}$ , IRD und IRR ist eine proaktive Therapie des AE mit Fluticason propionat (FP) 0,05% Creme 2x/Woche am effektivsten. Obwohl der Wirkstoff der gleiche ist, zeigt die Vergleichsanalyse eine niedrigere Effektivität in der proaktiven Anwendung von FP 0,005% Salbe. (Tab. 6, Tab. 7, Abb. 11-13) Fluticason propionat ist ein stark wirksames Klasse III Steroid und wird häufig zur Akuttherapie entzündlicher Hauterkrankungen eingesetzt. FP zeichnet sich durch seine Lipophilie, sowie seine hohe Affinität zum Steroid-Rezeptor und damit eine schnelle und effektive Wirkung aus. [47] Bei einer Salbe handelt es sich um eine lipophile und unpolare Grundlage was bewirkt, dass sich eine lipophile Wirksubstanz wie Fluticason propionat besser löst und besser in die Haut penetriert, verglichen mit einer Cremegrundlage mit hohem Wasseranteil. [48] Zusätzlich ist eine Salbe durch eine okklusive Eigenschaft gekennzeichnet. Aus diesen Gründen findet sich in der FP Cremegrundlage eine höhere Konzentration (0,05%) des Steroids als in der FP Salbengrundlage (0,005%).

Die Studien mit einer Anwendung von FP Salbe 2x/Woche bezogen sich auf eine Studienpopulation mit moderater bis schwerer Neurodermitis, wohingegen in den Studien zu FP Creme 2x/Woche zwei Publikationen [40, 44] mild bis moderate

Schweregrade und zwei Studien [38, 43] eine moderate bis schwere Studienpopulation einschlossen. Ein direkter Vergleich sollte somit zwischen den jeweiligen Publikationen mit einer moderaten bis schweren Studienpopulation erfolgen. Damit können die Ergebnisse von Van der Meer et al. [42] und Hanifin et al. [43] miteinander verglichen werden, wobei es auch hier unterschiedliche Studienparameter (Studiendauer, Population, Anzahl der Patienten) gibt. Genauer ist ein Vergleich der zwei Prüfgruppen Cremegrundlage und Salbengrundlage bei Berth-Jones et al. Hier sind die gleichen Studienparameter gegeben. [38]

Zwar zeigt eine Salbenanwendung bei Van der Meer et al. [42] eine mit FP Creme vergleichbare  $ARR_{w12}$  (40% vs. 48%; 45%), jedoch sind die IRD (-0,4034, 95% KI: -0,8093; 0,0025) und IRR (0,4749, 95% KI: 0,2175; 1,037) statistisch nicht signifikant. Ebenso wenig wie die Ergebnisse von Berth Jones et al. Salbengrundlage [38] ((IRD: -0,2142; 95% KI: -0,4418; 0,0134); IRR 0,6344, 95% KI: 0,3903; 1,0311)). Berth-Jones et al. [38], die einen direkten Vergleich der Salbengrundlage und Cremegrundlage von FP durchführten, stellen die Theorie auf, dass die Salbengrundlage durch die höhere Okklusion als bei der Cremegrundlage unangenehmer für Patienten ist und somit die Compliance der Patienten reduziert wird. Die Folge ist ein selteneres Auftragen der Studienmedikation und somit eine geringere Effektivität. Allerdings lag die Wirksamkeit der Placebo-Salbe etwa 10% höher als die der Placebo-Creme, was gegen eine unzureichende Anwendung spricht. Hier dürfte die 10fach höhere Wirkstoffkonzentration in der Cremegrundlage den Ausschlag gegeben haben. Der klinische Alltag zeigt, dass die Akzeptanz der Patienten gegenüber fettigeren Cremes mit einer hohen okklusiven Wirkung oft geringer ist, als bei einer leichten Cremegrundlage. Insbesondere bei einer Langzeitanwendung empfinden manche Patienten Salben als einschränkend im Alltag, oder beschreiben eine durch die Okklusion ausgelösten Juckreiz und Verschlechterung des Ekzems. In der Behandlung sind Salbengrundlagen und Fettcremes sehr effektiv, da eine hohe Penetration des Wirkstoffes erreicht wird. Wenn hingegen eine über Wochen bis Monate eine Kortison-haltige Salbe verwendet wird, reagieren manche Patienten ablehnend gegenüber der proaktiven Therapie. Bei der täglichen Basistherapie kann jedoch die Anwendung einer Salbe notwendig sein, da insbesondere in den Wintermonaten die Stabilisierung der Hautbarriere und die Reduzierung der Hauttrockenheit wichtige

Rollen spielen. Bei Berth-Jones et al. [38] fiel auf, dass die Rückfallrate bis zum Studienende in der Placebo-Salbe-Gruppe niedriger war (56%), als in der Placebo-Creme-Gruppe (64%), was als Vorteil einer Salbengrundlage zur Basistherapie gewertet werden kann.

Auch eine proaktive Therapie mit Tacrolimus Salbe ist in der Vergleichsanalyse ( $ARR_{w12}$ , IRD, IRR) weniger effektiv als FP 0,05% Creme (Tab. 6, Tab. 7, Abb. 11-13). Es fällt auf, dass eine Anwendung von TAC Salbe 2x/Woche wesentlich effektiver ist, als eine dreimal wöchentliche Anwendung. Möglicherweise liegt diesem Unterschied in der Effektivität zu Grunde, dass in den Publikationen mit Anwendung von Tacrolimus Salbe 3x/Woche [33, 34] ein Rückfall bereits ab einem PSGA  $\geq 2$  erfasst wird und somit früher als bei Tacrolimus Salbe 2x/Woche mit einer Definition des Rückfalls ab IGA > 2. Breneman et al. [34] und Paller et al. [33] definieren somit bereits ein mildes AE als Rückfall, Wollenberg et al. [35] und Thaci et al. [39] hingegen erst ab einem moderaten AE.

MPA 0,1% Creme 2x/Woche ist durch Interpretation des  $ARR_{w12}$  (22%) und der IRR (0,26 [0,12; 0,59] und IRD (-0,22 [-0,33; -0,11]) der Wirksamkeit von FP und Tacrolimus Salbe 2x/Woche unterlegen. Allerdings liegt nur eine Studie zur proaktiven Therapie mit MPA 0,1% Creme in einer sehr milden Patientenpopulation vor, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse möglich ist. Zusätzlich ist die Definition eines Rückfalls in der Studie nicht objektivierbar, da der Wunsch des Patienten nach intensiverer Therapie als Rückfall definiert wird und nicht ein objektiver Vergleichsparameter wie IGA, SCORAD oder Ähnliches. Dies kann zu einer voreiligen oder verzögerten Dokumentation eines AE-Rückfalls und damit zu Veränderungen der Kaplan-Meier-Kurve führen. Auch die statistischen Parameter IRR und IRD beziehen sich auf den Rückfall eines Patienten, sodass die Definition des Rückfalls, der durch den Wunsch des Patienten nach intensiverer Therapie charakterisiert ist, zu einer Verzerrung der statistischen Werte führen kann.

Die Verträglichkeit der Prüfpräparate war in allen Studien hoch. Die häufigsten Nebenwirkungen bei TCS waren Infektionen der oberen Atemwege, bei Tacrolimus Brennen und Juckreiz an der Applikationsstelle.

Die meisten Nebenwirkungen wurden in den Studien mit Tacrolimus erfasst, jedoch muss bedacht werden, dass je länger eine klinische Prüfung andauert, desto mehr Nebenwirkungen dokumentiert werden können. Deshalb ist es notwendig die Nebenwirkungen in der Verum und Placebo-Gruppe miteinander zu vergleichen. Daraus lassen sich Rückschlüsse ziehen, ob eine Prüfsubstanz tatsächlich mit einem erhöhten Sicherheitsrisiko einhergeht. Ein solcher Vergleich erfolgte nur bei Wollenberg et al. [35] und Thaci et al. [39]. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied in der Nebenwirkungen gezeigt werden (TAC 40,5%; 32,0% vs. Placebo 35,2%; 29,6%).

Die Beurteilung des Sicherheitsprofils kann allerdings nur in den untersuchten Zeitrahmen erfolgen. Nebenwirkungen durch eine langjährige Anwendung konnten nicht erfasst werden. Schwerwiegendere Nebenwirkungen, wie Hautatrophien unter TCS und ein erhöhtes Malignitätsrisiko unter TCI sind bei den gegebenen Studiendauern nicht berücksichtigt.

### **5.3.2. Kritische Wertung der Überlegenheit von FP Creme**

Bezüglich der Überlegenheit von FP 0,05% Creme (Hanifin et al. [43], Berth-Jones et al. [38], Rubio-Gomis et al. [40], Liu et al. [44]) in der proaktiven Therapie gegenüber den anderen Therapieregimes (FP Salbe, MPA, TAC) muss bedacht werden, dass zwei der Studien (Liu et al. [44], Rubio-Gomis et al. [40]) nur eine milde bis moderate Studienpopulation untersuchten. Je milder ein Atopisches Ekzem ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall, insbesondere bei konsequenter Basistherapie mit rückfettenden Externa und einer intermittierenden Therapie mit einem topischen Steroid. Allerdings gibt es in den Studien keine Angaben zu dem „Ausgangs-SCORAD“ der Patienten vor Therapiebeginn. Die Definition als milde, moderate oder schwere Studienpopulation obliegt dem jeweiligen Arzt. Er kann hierfür zum Beispiel den IGA, den SCORAD oder auch die Rajka-Langeland Kriterien heranziehen. [49] Durch was der Schweregrad ausgemacht wird, ist nicht klar. Ein mildes AE kann zum einen an klinischen Parametern, wie dem SCORAD definiert werden. Liegt ein SCORAD von  $<25$  vor, so spricht man von einem milden AE, bei Werten zwischen 25 und 50 von einem moderaten AE und  $>50$  von einem schweren AE. [1] Gleichzeitig könnte man die Definition eines milden AE auch pragmatischer

angehen – reicht eine Basistherapie mit gelegentlicher reaktiver Anwendung von TCS oder TCI zur Behandlung aus, so kann man von einem milden AE ausgehen. Ist die Schubrate hoch und ein proaktives Therapiekonzept wird benötigt, dann kann von einem eher moderaten AE ausgegangen werden. Ist eine proaktive Therapie nicht ausreichend, oder eine Systemtherapie indiziert liegt ein schweres AE vor.

Im hier vorliegenden Fall konnte die milde Studienpopulation neben den Angaben in den Publikationen auch durch die Mediane Zeit bis zum Rückfall bekräftigt werden – bei Liu et al. [44] und Rubio-Gomis et al. [40] ist die Mediane Zeit bis zum Rückfall in der Placebo-Gruppe länger als die Studiendauer. Die milden Studienpopulationen in diesen beiden Publikationen verzerren damit das Gesamtergebnis der Überlegenheit von FP 0,05% Creme gegenüber den anderen Studienmedikamenten TAC 0,1% und 0,03% Salbe und FP 0,005% Salbe, insbesondere wenn unkontrollierte Vergleichsparameter verwendet werden.

Bei der Überlegenheit von FP Creme gegenüber TAC muss zudem bedacht werden, dass die hohe Effektivität durch den Einsatz eines Klasse III Steroids (Klassifikation nach Niedner) erreicht wird. Eine Anwendung bei Kindern, in sensiblen Arealen oder eine Langzeitanwendung können mit zahlreichen Nebenwirkungen einhergehen. Teleangiektasien, Striae, Hautatrophie, Glaukom oder Katarakt können unter anderem die Folge sein. [50] TCI wie Tacrolimus oder Pimecrolimus haben den Vorteil, dass gerade Ekzeme in empfindlichen Bereichen, wie Gesicht, Intertrigines oder Genitale gut behandelt werden können ohne, dass die Steroid-typischen Nebenwirkungen auftreten. Topische Steroide, wie FP können zudem bei längerer Anwendung einen negativen Effekt auf die Hydratation der Haut haben und somit die Wirksamkeit der Hautbarriere reduzieren. [51-55]

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass anhand der vorliegenden Studiendaten FP 0,05% Creme die höchste Effektivität aufweist, die Anwendbarkeit jedoch insbesondere in einer Langzeitnutzung, die über den untersuchten Studiendauern von 16-20 Wochen hinausgeht, durch Steroid-typische Nebenwirkungen eingeschränkt sein kann. Die milden Studienpopulationen in den Publikationen von Liu et al. [44] und Rubio-Gomis et al. [40] verzerren das Gesamtergebnis und reduzieren die externe Validität der Studienergebnisse. Die sehr milde Studienpopulation bei der Anwendung

von MPA 0,1% Creme [41] (Tab. 10) reduziert ebenso erheblich die externe Validität und ermöglicht kaum eine adäquate Beurteilung des Therapieerfolges.

### **5.3.3. Wertung der Ergebnisse im Kontext früher Arbeiten**

Eine frühere systematische Übersichtarbeit zur proaktiven Therapie des Atopischen Ekzems von Schmitt et al. [56] kommt zur Schlussfolgerung, dass eine Therapie mit FP Creme (RR 0,46; 95% KI 0,38; 0,55) effektiver als TAC Salbe (RR 0,78; 95% KI 0,60; 1,00) ist. MPA Creme wird (RR 0,36; 95% KI 0,21; 0,62) ebenfalls eine hohe Effektivität zugeschrieben.

Als primärer Endpunkt diene dabei der Anteil der Patienten mit einem Rückfall bis zum jeweiligen Studienende („Proportion of participants experiencing at least one flare during proactive anti-inflammatory treatment“) und das Relative Risiko (RR) für einen Rückfall während der proaktiven Therapiedauer. Zusätzlich wurde die Mediane Zeit bis zum Rückfall, die Anzahl der erscheinungsfreien Tage, klinische Endpunkte (SCORAD, EASI, DLQI, etc.) und die Nebenwirkungsraten erfasst. [56]

Die leichte Beeinflussbarkeit einiger Parameter, wie „Zahl der Patienten mit einem Rückfall“, oder die „Mediane Zeit bis zum Rückfall“ durch unterschiedliche Studiendauern konnte bereits in der vorliegenden Arbeit belegt werden. Auch die Berechnung des Relativen Risikos (RR) ist nicht stabil gegenüber dem Faktor Studiendauer. Ein Vorteil der in dieser Arbeit zusätzlich bestimmten Parameter Inzidenzratendifferenz (IRD) und Inzidenzratenrisiko (IRR) ist im Vergleich zur RR die Tatsache, dass sie für unterschiedliche Studiendauern kontrolliert sind. Ebenso ist die  $ARR_{w12}$  hilfreich in der Bewertung des Therapieerfolges und ermöglicht eine zügige Beurteilung des Therapieerfolges, trotz Unterschiede in der Studiendauer.

Die Schwierigkeit im Vergleich publizierter Studien mit unterschiedlichen proaktiven Therapieformen liegt zum einen in unterschiedlichen Studiendauern, aber auch in den unterschiedlichen Definitionen des Rückfalls. Ein ebenso erheblicher Unterschied liegt in den untersuchten Fallzahlen vor. Bei Van der Meer et al. [42] und Rubio-Gomis et al. [40] lagen die Fallzahlen mit 54 und 49 Patienten deutlich unter den Fallzahlen der Vergleichsstudien. Je kleiner die untersuchte Population, desto geringer ist die



Übertragbarkeit auf die Gesamtpopulation der Erkrankten und damit auf den klinischen Alltag.

In der täglichen Praxis sind auch alle Ausprägungsformen und Schweregrade des AE vertreten. Insgesamt zeigen etwa 80% der an AE erkrankten Personen eine milde Ausprägungsform, 14% ein mittelschweres AE und 2% einen schweren Verlauf. [57] Eine Erfassung aller Ausprägungsformen des AE erfolgte nur in den Publikationen von Wollenberg et al. [35] und Thaci et al. [39] Die überwiegende Anzahl der Publikationen erfassten eine moderate bis schwere Neurodermitis, womit ein relevanter Teil der betroffenen Population nicht erfasst wurde.

Der Schweregrad in den Studien ist zwar angegeben, jedoch fehlt die Definition einer milden, moderaten oder schweren Population. Ob klinische Parameter, wie SCORAD und EASI, oder funktionelle Aspekte, wie die Häufigkeit der Schubrate und der Effekt einer alleinigen Basistherapie ohne TCI oder TCS zur Festlegung des Schweregrades herangezogen wurden, ist unklar. Auch ist die Stabilisierungsphase mit einer täglichen Anwendung des Prüfpräparates, die in jeder Studie der proaktiven Anwendung vorangeht, nicht gleich. Daraus können Unterschiede in der Ausgangssituation der proaktiven Therapie gegeben sein. Je länger die Stabilisierungsphase, desto effektiver kann die sichtbare, aber auch die mit dem bloßen Auge nicht erkennbare Mikroinflammation behandelt werden. In Folge ist das Ansprechen auf die intermittierende Therapie höher und der Patient länger erscheinungsfrei. [58]

In der hier vorliegenden Arbeit wurde durch die Berechnung von IRR, IRD und  $ARR_{w12}$  erreicht, dass die unterschiedlichen Studiendauer in der Bewertung der Ergebnisse eine Berücksichtigung findet. Es wurde klar dargestellt, dass frühere Vergleichsarbeiten die Dauer der proaktiven Therapie nicht ausreichend berücksichtigt haben.

## 5.4. Schlussfolgerung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte der Nutzen der proaktiven Therapie des Atopischen Ekzems gezeigt werden. Insgesamt elf Publikationen wurden hierfür analysiert. Vier Studien [38, 40, 43, 44] untersuchten eine proaktive Therapie mit Fluticason propionat (FP) Creme, drei Studien [37, 38, 42] mit FP Salbe, eine [41] mit Methylprednisolon aceponat (MPA) Creme, und vier Studien [33-35, 39] mit Tacrolimus Salbe. Die Studiendauern variierten dabei von 16 bis 48 Wochen.

Um eine gute Vergleichsbeurteilung zu ermöglichen, wurde jeder Vergleichsparameter einzeln analysiert und bewertet. Die Anzahl der Patienten mit einem Rückfall und die Mediane Zeit bis zum Rückfall zeigten dabei eine hohe Beeinflussbarkeit und Abhängigkeit von der Studiendauer. Obwohl die Parameter leicht zu extrahieren und zu interpretieren sind, sind sie aufgrund der geringen Stabilität keine guten Vergleichsparameter. Die Inzidenzratendifferenz und die Inzidenzratenrelation und der in diesem Kontext neu definierte und eingeführte Parameter „Absolute Risikoreduktion Woche 12 ( $ARR_{w12}$ )“ sind unabhängig von der Studiendauer und sind eine gute Grundlage für die vorliegende Vergleichsbeurteilung. Insbesondere der  $ARR_{w12}$  ist ein gut verständlicher und intuitiver Parameter und erfasst gut die Verschlechterung des Ekzems und somit den Rückfall des Patienten.

Ausgehend davon, zeigte die proaktive Anwendung von FP Creme die höchste Effektivität, gefolgt von FP Salbe und Tacrolimus Salbe. MPA zeigte den geringsten Therapieeffekt.

Strebt man eine Langzeittherapie, eine Behandlung eines stark ausgeprägten AEs mit einer  $BSA > 10\%$  an oder die Behandlung des AE im Gesicht, Genitale oder den Intertrigines so ist eine Anwendung des Klasse III Steroids FP problematisch. In diesen Fällen ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei einer Therapie mit TCI höher.

Für eine Vergleichsbeurteilung mit mehr Aussagekraft wären Studien zur proaktiven Anwendung von TCS mit einer längeren Studiendauer von mindestens 12 Monaten sinnvoll und notwendig. Neben der Studiendauer müssen aber auch andere Verzerrgrößen, wie Schwere der Studienpopulation und die Dauer der Stabilisierungsphase Berücksichtigung finden. Ebenso ist es notwendig, dass eine

allgemein gültige Definition des Rückfalls gefunden wird, um eine möglichst hohe Übereinstimmung der Studienergebnisse zu erreichen und damit einen Vergleich der einzelnen Therapieregime zu ermöglichen. Je mehr Studiendaten auch zur proaktiven Therapie mit TCI vorliegen, desto bessere Aussagen zur Effektivität und Sicherheit können getroffen werden. Auch die Entwicklung neuer topischen Therapien, wie Januskinase-Inhibitoren oder topischen Phosphodiesterase-4-Inhibitoren kann in Zukunft eine wichtige Rolle spielen und die Möglichkeiten der topischen Therapie beim AE erweitern. [59]

## 6. Zusammenfassung

Das Atopische Ekzem (AE, Neurodermitis) ist eine sehr häufige, chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die mit starkem Juckreiz und Einschränkungen der Lebensqualität einhergeht und eine hohe sozialmedizinische Relevanz hat.

Weltweit sind etwa 20% der Kinder und 2-5% der jungen Erwachsenen an einem AE erkrankt. Der chronische und schubweise verlaufende Charakter der Erkrankung erfordert eine langfristige Therapie. Die im klinischen Alltag gut etablierte proaktive Therapie des AE beschreibt dabei eine intermittierende, mindestens zweimal wöchentliche Anwendung einer antiinflammatorischen topischen Medikation an häufig rezidivierenden Hautarealen. Dadurch können eine Reduzierung der vorhandenen Mikroinflammation und der Schubrate erreicht werden.

In der vorgelegten systematischen Übersichtsarbeit wurde die vorhandene Datenlage zur proaktiven Therapie des AE ermittelt und untersucht, inwieweit sich die verwendeten Prüfsubstanzen in ihrer Wirksamkeit unterscheiden und welchen Einflussfaktoren diese Effektivität unterliegt. Darüber hinaus wurde untersucht, welche Parameter zur Vergleichsbeurteilung herangezogen werden können und diese hinsichtlich ihrer Extrahierbarkeit, Interpretierbarkeit und Stabilität bewertet.

Eine erhebliche Einschränkung der Vergleichsbeurteilung resultierte aus den unterschiedlichen Studiendauern in den elf extrahierten Publikationen. Erschwert wurde der Vergleich zusätzlich durch Unterschiede im Schweregrad der untersuchten Studienpopulationen und die unterschiedlichen Definitionen der Exazerbationen des Ekzems („Rückfall“). Die zur Vergleichsbeurteilung herangezogenen Parameter „Mediane Zeit bis zum Rückfall“, „Anzahl der Patienten mit einem Rückfall bis zum Studienende“, „Absolute Risikoreduktion (ARR)“ und „Relative Risikoreduktion (RRR)“ keinen Rückfall bis Studienende zu erleiden, konnten aufgrund der unterschiedlichen Studienparameter in den elf Publikationen nicht als adäquate Vergleichsparameter identifiziert und genutzt werden.

Die Effektivitätsparameter, die am wenigsten durch den Haupt-Einflussfaktor „Studiendauer“ beeinflusst wurden, waren die Inzidenzratendifferenz (IRD) und

Inzidenzratenrelation (IRR), sowie der in diesem Kontext neu eingeführte Parameter Absolute Risikoreduktion Woche 12 ( $ARR_{w12}$ ). Alle drei Parameter sind unabhängig von der Gesamtstudiendauer. Während die Bestimmung von IRD und IRR relativ aufwändig ist, da die Werte nicht unmittelbar aus den Publikationen extrahiert werden können, ist die  $ARR_{w12}$  einfach und auch für den Laien schnell extrahierbar. Der Vergleichszeitpunkt kann in anderem Zusammenhang zudem frei gewählt werden. Um alle zum Thema publizierten Studien miteinander vergleichen zu können, wurde als Vergleichszeitpunkt „Woche 12“ festgelegt, da alle elf Publikationen eine zumindest geringfügig längere Studiendauer aufwiesen.

Anhand der untersuchten Parameter wurde die proaktive Anwendung von Fluticason propionat 0,05% Creme als wirksamste Therapieform bewertet. Sie zeigte eine höhere Effektivität als FP 0,005% Salbe, Tacrolimus 0,1% und 0,03% Salbe und Methylprednisolon aceponat 0,1% Creme. Diese Effektivität nimmt jedoch die Verwendung eines Klasse III Steroids nach Niedner in Kauf, was die Anwendung in empfindlichen Arealen, wie Gesicht, Genitale und Intertrigines, sowie bei Kleinkindern einschränkt.

Die vorhandene Datenlage zur proaktiven Therapie des AE ermöglicht nur einen orientierenden Vergleich zwischen den unterschiedlichen Therapieformen. Aussagen zum Therapieerfolg und dem Nutzen-Risiko-Profil über die gegebenen Studiendauern von 16 bis 48 Wochen hinaus können nicht getroffen werden. Langfristige Studien zur proaktiven Therapie sind wünschenswert. Eine einheitliche Definition des Rückfalls eines AE würde die Interpretierbarkeit und Vergleichbarkeit zukünftiger Studien wesentlich erleichtern. Hinzu kommt, dass die Entwicklung und Zulassung weiterer antiinflammatorischer Therapien, wie Phosphodiesterase-4-Inhibitoren oder Januskinase-Inhibitoren, das Spektrum der topischen Therapie des AE erweitern werden und sich als neue Substanzen für die proaktive Therapie anbieten.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Wollenberg, A., et al., *ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016. **30**(5): p. 729-47.
2. McAleer, M.A. and A.D. Irvine, *The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2013. **131**(2): p. 280-291.
3. Bieber, T., *Atopic Dermatitis*. Ann Dermatol, 2010. **22**(2): p. 125-137.
4. Watson, W. and S. Kapur, *Atopic dermatitis*. Allergy, Asthma & Clinical Immunology, 2011. **7**(1): p. S4.
5. Boguniewicz, M., P. Schmid-Grendelmeier, and D.Y.M. Leung, *Atopic dermatitis*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2006. **118**(1): p. 40-43.
6. Hanifin, J.M. and G. Rajka, *Diagnostic features of atopic dermatitis*. Acta Derm Venereol (Stockh) Suppl, 1980. **92**: p. 44-47.
7. Mancini, A.J., K. Kaulback, and S.L. Chamlin, *The Socioeconomic Impact of Atopic Dermatitis in the United States: A Systematic Review*. Pediatric Dermatology, 2008. **25**(1): p. 1-6.
8. Rathjen, D., et al., *Die geschätzten Kosten von Neurodermitis bei Kindern*. Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften = Journal of public health, 2000. **8**(1): p. 14.
9. Kong, T.S., et al., *Correlation between Severity of Atopic Dermatitis and Sleep Quality in Children and Adults*. Ann Dermatol, 2016. **28**(3): p. 321-326.
10. Eckert, L., et al., *Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: An analysis using the National Health and Wellness Survey*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2017. **77**(2): p. 274-279.e3.
11. Bender, B.G., et al., *Disease severity, scratching, and sleep quality in patients with atopic dermatitis*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2008. **58**(3): p. 415-420.
12. Weidinger, S. and N. Novak, *Atopic dermatitis*. The Lancet, 2016. **387**(10023): p. 1109-1122.
13. Irvine, A.D., W.H.I. McLean, and D.Y.M. Leung *Filaggrin Mutations Associated with Skin and Allergic Diseases*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(14): p. 1315-1327.
14. Scheerer, C. and K. Eyerich, *Pathogenese des atopischen Ekzems*. Der Hautarzt, 2018. **69**(3): p. 191-196.
15. Wollenberg, A., H.-C. Räder, and J. Schaubert, *Innate Immunity in Atopic Dermatitis*. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2011. **41**(3): p. 272-281.
16. Breninkmeijer, E.E., et al., *Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review*. Br J Dermatol, 2008. **158**(4): p. 754-65.
17. Chopra, R., et al., *Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis*. British Journal of Dermatology, 2017. **177**(5): p. 1316-1321.
18. *Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis*. Dermatology, 1993. **186**(1): p. 23-31.

19. Wollenberg, A., et al., *Effects of a protein-free oat plantlet extract on microinflammation and skin barrier function in atopic dermatitis patients*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018. **32 Suppl 1**: p. 1-15.
20. Archer, C.B., *Atopic dermatitis*. Medicine, 2017. **45**(6): p. 379-382.
21. Thomas, W., et al., *Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2016. **14**(1): p. e1-e75.
22. Wollenberg, A., et al., *Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018. **32**(6): p. 850-878.
23. Wollenberg, A., et al., *Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018. **32**(5): p. 657-682.
24. Mieke, U., W. Kiess, and F. Prenzel, *Topical Treatment of Atopic Dermatitis*.
25. Wollenberg, A., et al., *Proaktive Therapie des atopischen Ekzems – ein evidenzbasiertes Therapiekonzept mit verhaltenstherapeutischem Hintergrund*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2009. **7**(2): p. 117-121.
26. Wollenberg, A. and T. Bieber, *Proactive therapy of atopic dermatitis--an emerging concept*. Allergy, 2009. **64**(2): p. 276-8.
27. Tang, T.S., T. Bieber, and H.C. Williams, *Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful?* Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014. **133**(6): p. 1615-1625.e1.
28. Fukuie, T., et al., *Potential preventive effects of proactive therapy on sensitization in moderate to severe childhood atopic dermatitis: A randomized, investigator-blinded, controlled study*. The Journal of Dermatology, 2016. **43**(11): p. 1283-1292.
29. Fukuie, T., et al., *Proactive treatment appears to decrease serum immunoglobulin-E levels in patients with severe atopic dermatitis*. British Journal of Dermatology, 2010. **163**(5): p. 1127-1129.
30. Wollenberg, A., et al., *Proactive therapy of atopic eczema – an evidence-based concept with a behavioral background*. J Dtsch Dermatol Ges 2009, 2009. **7**: p. 117–121.
31. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org).
32. Mad, P., R. Felder-Puig, and G. Gartlehner, *Randomisiert kontrollierte Studien*. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2008. **158**(7): p. 234-239.
33. Paller, A.S., et al., *Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized atopic dermatitis: a new paradigm for use*. Pediatrics, 2008. **122**(6): p. e1210-8.
34. Breneman, D., et al., *Intermittent therapy for flare prevention and long-term disease control in stabilized atopic dermatitis: a randomized comparison of 3-times-weekly applications of tacrolimus ointment versus vehicle*. J Am Acad Dermatol, 2008. **58**(6): p. 990-9.
35. Wollenberg, A., et al., *Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment*. Allergy, 2008. **63**(6): p. 742-50.
36. Järvinen, T.L.N., et al., *Blinded interpretation of study results can feasibly and effectively diminish interpretation bias*. Journal of Clinical Epidemiology, 2014. **67**(7): p. 769-772.

37. Glazenburg, E.J., et al., *Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls?* *Pediatr Allergy Immunol*, 2009. **20**(1): p. 59-66.
38. Berth-Jones, J., et al., *Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study.* *BMJ*, 2003. **326**(7403): p. 1367.
39. Thaci, D., et al., *Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study.* *Br J Dermatol*, 2008. **159**(6): p. 1348-56.
40. Rubio-Gomis, E., et al., *Fluticasone in mild to moderate atopic dermatitis relapse: A randomized controlled trial.* *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2018.
41. Peserico, A., et al., *Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study.* *Br J Dermatol*, 2008. **158**(4): p. 801-7.
42. Van Der Meer, J.B., et al., *The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group.* *Br J Dermatol*, 1999. **140**(6): p. 1114-21.
43. Hanifin, J., A.K. Gupta, and R. Rajagopalan, *Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients.* *Br J Dermatol*, 2002. **147**(3): p. 528-37.
44. Liu, L. and G. Ong, *A randomized, open-label study to evaluate an intermittent dosing regimen of fluticasone propionate 0.05% cream in combination with regular emollient skin care in reducing the risk of relapse in pediatric patients with stabilized atopic dermatitis.* *J Dermatolog Treat*, 2017: p. 1-9.
45. Williams, H.C., *Atopic Dermatitis.* *New England Journal of Medicine*, 2005. **352**(22): p. 2314-2324.
46. Stalder, J.F., et al., *Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe.* *Allergy*, 2011. **66**(8): p. 1114-21.
47. Korting, H.C. and C. Schollmann, *Topical fluticasone propionate: intervention and maintenance treatment options of atopic dermatitis based on a high therapeutic index.* *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012. **26**(2): p. 133-40.
48. Proksch, E., *Altersspezifische Prinzipien der topischen Therapie.* *Der Hautarzt*, 2014. **65**(3): p. 192-196.
49. Ganemo, A., et al., *Usefulness of Rajka & Langeland Eczema Severity Score in Clinical Practice.* *Acta Derm Venereol*, 2016. **96**(4): p. 521-4.
50. Furue, M., et al., *Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis.* *British Journal of Dermatology*, 2003. **148**(1): p. 128-133.
51. Dahnhardt-Pfeiffer, S., et al., *Comparison of effects of tacrolimus ointment and mometasone furoate cream on the epidermal barrier of patients with atopic dermatitis.* *J Dtsch Dermatol Ges*, 2013. **11**(5): p. 437-43.
52. Noguchi, A., et al., *Differences in therapeutic effects of topically applied corticosteroid and tacrolimus on atopic dermatitis-like symptoms in NC/Nga mice.* *Journal of Dermatological Science*, 2017. **86**(1): p. 54-62.
53. Chittock, J., et al., *Comparing the Effect of a Twice-Weekly Tacrolimus and Betamethasone Valerate Dose on the Subclinical Epidermal Barrier Defect in Atopic Dermatitis.* *Acta Derm Venereol*, 2015



54. Leung, D.Y.M., *New Insights into Atopic Dermatitis: Role of Skin Barrier and Immune Dysregulation*. Allergology International, 2013. **62**(2): p. 151-161.
55. Agrawal, R. and J.A. Woodfolk, *Skin Barrier Defects in Atopic Dermatitis*. Current Allergy and Asthma Reports, 2014. **14**(5): p. 433.
56. Schmitt, J., et al., *Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Br J Dermatol, 2011. **164**(2): p. 415-28.
57. Fischer, S., J. Ring, and D. Abeck, *[Atopic eczema. Spectrum of provocation factors and possibilities for their effective reduction and elimination]*. Hautarzt, 2003. **54**(10): p. 914-24.
58. Williams, H.C., *Preventing eczema flares with topical corticosteroids or tacrolimus: which is best?* British Journal of Dermatology, 2011. **164**(2): p. 231-233.
59. Atsuo, T., et al., *A novel JAK inhibitor JTE-052 reduces skin inflammation and ameliorates chronic dermatitis in rodent models: Comparison with conventional therapeutic agents*. Experimental Dermatology, 2018. **27**(1): p. 22-29.

## 8. Abbildungsverzeichnis

### 8.1 Verzeichnis Abbildungen

- |                |   |
|----------------|---|
| <b>Abb. 1</b>  | Berechnung SCORAD   |
| <b>Abb. 2</b>  | Stufentherapie des Atopischen Ekzems  |
| <b>Abb. 3</b>  | Reaktive Therapie des Atopischen Ekzems   |
| <b>Abb. 4</b>  | Proaktive Therapie des Atopischen Ekzems  |
| <b>Abb. 5</b>  | Exemplarische Bestimmung des $ARR_{w12}$  |
| <b>Abb. 6</b>  | Suchstrategie   |
| <b>Abb. 7</b>  | Biasrisiko-Bewertung  |
| <b>Abb. 8</b>  | Studiendauer in Wochen  |
| <b>Abb. 9</b>  | Anteil Patienten mit einem Rückfall unter Studienmedikation und Placebo in %                                  |
| <b>Abb. 10</b> | Mediane Zeit bis zum Rückfall   |
| <b>Abb. 11</b> | Forest plot der Inzidenzratendifferenz für einen Rückfall zum Zeitpunkt Woche 12 in den einzelnen Studien     |
| <b>Abb. 12</b> | Forest plot des Inzidenzratenverhältnisses für einen Rückfall zum Zeitpunkt Woche 12 in den einzelnen Studien |
| <b>Abb. 13</b> | Absolute Risikoreduktion Woche 12 ( $ARR_{w12}$ )   |

## 8.2 Verzeichnis Tabellen

<b>Tabelle 1</b>	Diagnosekriterien des AE nach Hanifin und Rajka
<b>Tabelle 2</b>	Investigator Global Assessment Scale (IGA)
<b>Tabelle 3</b>	Übersicht der Studienparameter
<b>Tabelle 4</b>	Studienendpunkte
<b>Tabelle 5</b>	Absolute und Relative Risikoreduktion zum jeweiligen Studienende
<b>Tabelle 6</b>	IRR und IRD zum Zeitpunkt Woche 12
<b>Tabelle 7</b>	Absolute Risikoreduktion Woche 12 ( $ARR_{w12}$ )
<b>Tabelle 8</b>	Nebenwirkungen
<b>Tabelle 9</b>	Eignungsbeurteilung der Vergleichsparameter
<b>Tabelle 10</b>	Vierfeldertafel zu den Studiendauern in den Studien mit TCS und TCI
<b>Tabelle 11</b>	Beurteilung des Schweregrades der Studienpopulation anhand der Medianen Zeit bis zum Rückfall in der Placebo-Gruppe

## 9. Anhang

**Anhang 1** Bewertung Bias Risiko – Informationen aus den Publikationen

**Anhang 2** Übersicht Kaplan-Meier-Diagramme

### *Anhang1 , Bewertung Bias Risiko – Informationen aus den Publikationen*

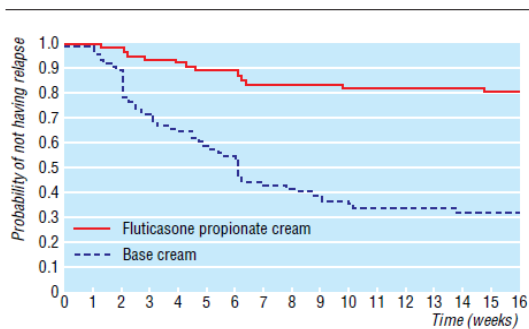
<b>Publication</b>	<b>Randomization</b>	<b>Blinding</b>	<b>Attrition bias</b>
<b>Van der Meer 1999</b>	Patients were randomized	No information	An intention-to treat analysis was performed
<b>Hanifin 2002</b>	(..) were randomized	Investigator blinded to all treatments	The analyses and results (...) relate to all subjects randomized to treatment in the MP (i.e. the intent-to-treat-population).
<b>Berth-Jones 2003</b>	Randomization code determined the treatment ... investigators allocated patients to treatment groups in equal numbers according to a computer generated randomization code.	No information	We conducted all analyses on an intention to treat Basis (all subjects were included in the analysis if they were randomised and applied the study medication at least once).
<b>Glazenburg 2008</b>	Randomization was achieved by a computer-generated scheme and performed by the statistician.	(...) double-blind maintenance phase	No information
<b>Peserico 2008</b>	Randomization at the end of the AP was carried out in blocks according to the patients arrival at the study center and aimed to achieved a 1:1 randomization	MP medication was packed in identical tubes to ensure blinding.	Efficacy was assessed for the full analysis set (FAS), including all patients who entered the MP, and for the per protocol set (PPS), which excluded patients with major protocol violations.  Patients who withdrew prematurely were considered to have relapsed for this analysis.
<b>Wollenberg 2008</b>	Run in number was allocated in chronological order to all patients, who entered OLP. If IGA $\leq 2$ was achieved the patients were eligible for randomization. Randomization was 1:1 stratified by center and by disease severity. The randomization list (...) were generated by the study sponsor.	Labels of tubes had identical lot numbers and expiry dates, ointment supply boxes bore no identifying information.	The full analysis set included all patients who were enrolled into the randomized DCP and who applied at least one application of study ointment or had any efficacy or safety data reported after baseline.

<b>Thaci 2008</b>	Run in number was allocated in chronological order to all patients, who entered OLP. If IGA $\leq 2$ was achieved the patients were eligible for randomization. Randomization was 1:1 stratified by center and by disease severity. The randomization list (...) were generated by the study sponsor.	Both the investigator and patient were blinded. Labels of tubes had identical lot numbers and expiry dates, ointment supply boxes bore no identifying information.	The primary population for analysis ... included all patients who were enrolled into the randomized DCP and who applied at least one application of study ointment or had any efficacy or safety data reported after baseline.
<b>Breneman 2008</b>	Eligible patients were randomized to treatment groups across all centers in 2:1 ratio and patient numbers were sequentially assigned. Patients were stratified by age and a separate series of numbers were prepared for pediatric and adults patients.	Products were overlabeled with nonremovable labels and the tubes of ointment were packaged in identical boxes that were sealed with tamper-proof seals.	Safety population was defined as all patients who used at least one application of study treatment.
<b>Paller 2008</b>	Patients were randomly assigned across all centers in a 2:1 ratio and patient numbers were sequentially assigned	All study medications were labeled. We overlabeled the tubes of ointment with nonremovable labels and packaged them in identical boxes.	The efficacy population for Phase II included all randomly assigned patients who met the Phase II entry criterion of clear or almost clear during Phase I, applied study treatment at least once during Phase II, and had at least 1 postbaseline evaluation. The safety population was defined as all patients who applied study treatment at least once.
<b>Liu 2017</b>	No information	No information	The ITT population was defined as all patients who were randomized into the maintenance phase. Safety population comprised all patients who received at least one dose of the study treatment.
<b>Rubio-Gomis 2018</b>	Randomization was generated by a random number table; the list was produced by the statistical service of the Contract Research Organization.	A blinded copy and clinical trial coded medication were received and stored by the clinical trial pharmacist... the pharmacist dispensed the research drugs packs according with the research assistant that used numbered packs to allocate new participants to treatment groups. Participants and researchers were blinded.	An intention-to treat analysis was done.

## Anhang 2 Übersicht Kaplan-Meier Diagramme

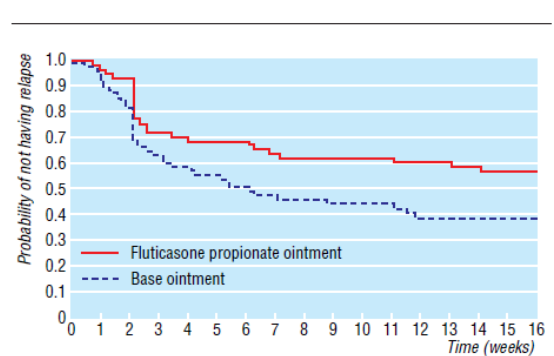
### Kaplan Meier Kurven Gegenüberstellung

#### Berth Jones FP cream [38]



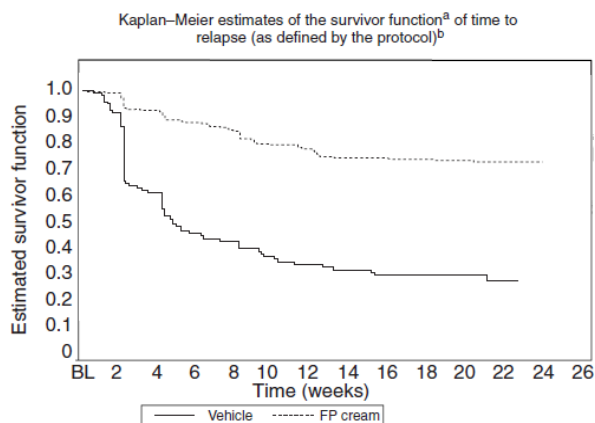
**Fig 2** Kaplan-Meier plot showing the probability of remaining free from relapse during the 16 week maintenance phase. In the double blind study, twice weekly fluticasone propionate cream or its base (placebo) was used in addition to maintenance treatment with emollients

#### Berth Jones FP ointment [38]

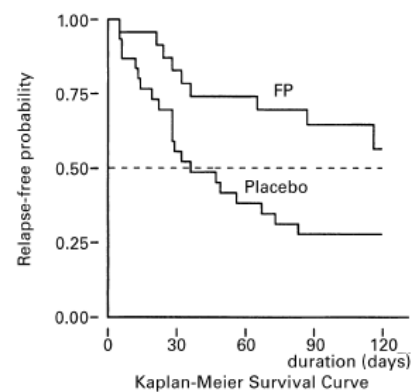


**Fig 3** Kaplan-Meier plot showing the probability of remaining free from relapse during the 16 week maintenance phase. In the double blind study, fluticasone propionate ointment or its base (placebo) was used twice weekly in addition to maintenance treatment with emollients

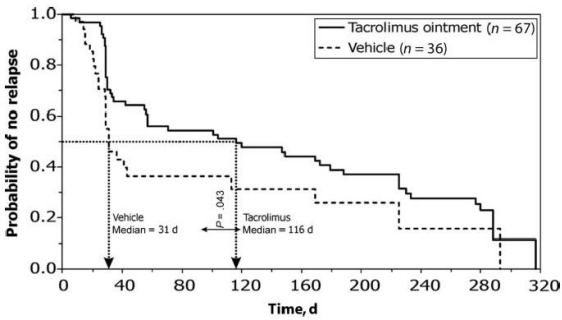
#### Hanifin FP cream [43]



#### Van der Meer FP ointment [42]

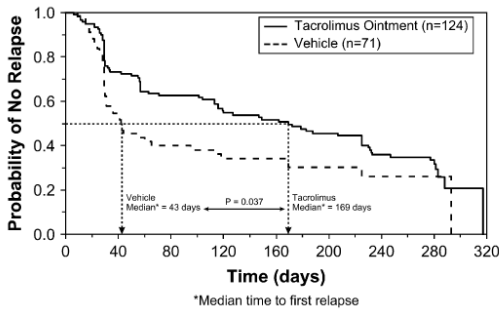
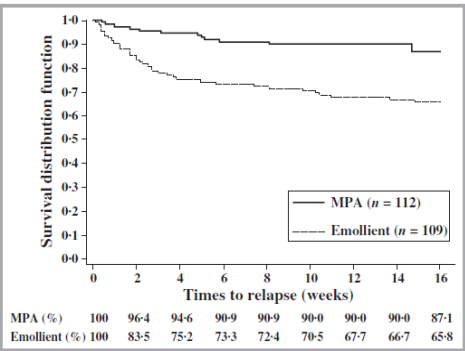


Paller TCI ointment [33]

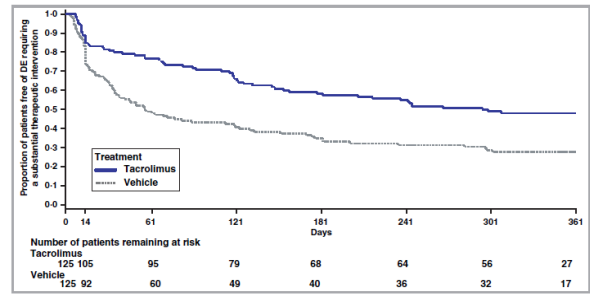


Peserico MPA cream [41]

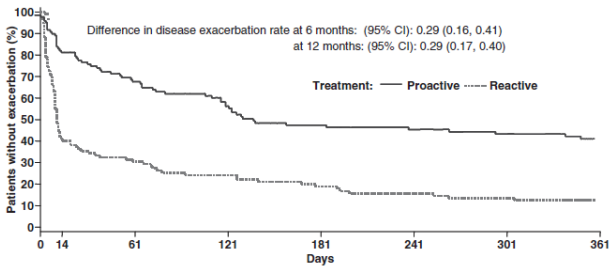
Breneman TCI ointment [34]



Thaci TCI ointment [39]

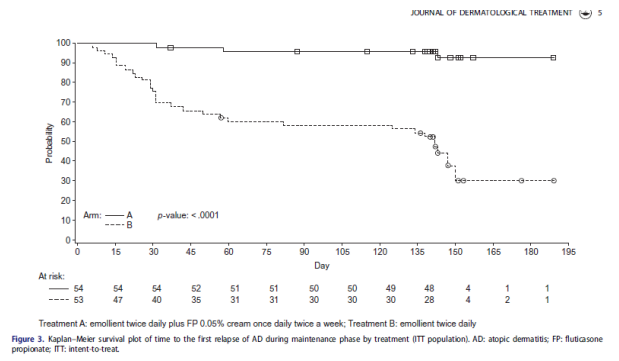
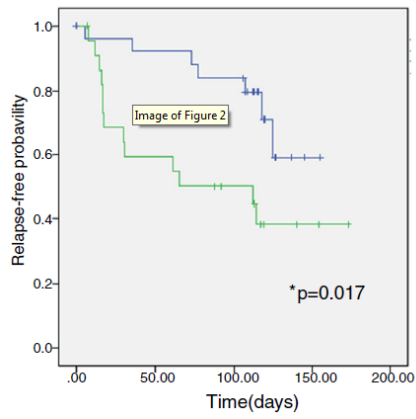


Wollenberg TCI ointment [35]



Rubio-Gomis FP cream [40]

Liu FP cream [44]



## **10. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. A. Wollenberg für das mir entgegengebrachte Vertrauen, die große tägliche Unterstützung und die umfassende Betreuung bedanken. Ich konnte immer auf ein offenes Ohr und konstruktives Feedback vertrauen.

Weiterhin danke ich dem ehemaligen Direktor der Klinik Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Th. Ruzicka, sowie dem aktuellen Direktor Herrn Prof. Dr. med. L. French für die Möglichkeit diese Dissertation an der Dermatologischen Klinik durchführen zu dürfen.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herr Dr. Alexander Crispin, dem Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) für die Hilfe und Unterstützung in der statistischen Arbeit bedanken.

Ein Dank gilt auch meinen Kolleginnen des Dermato-Allergologischen Studienzentrums DASZ der Klinik für Dermatologie und Allergologie, auf die ich mich stets verlassen konnte.

Mein besonderer Dank gilt insbesondere allen, die mich auf meinem Weg stets in allem unterstützten und die es mir ermöglichten meinen bisherigen Lebensweg zu gehen. Aus diesem Grund möchte ich mich an dieser Stelle bei meiner Familie, meinen engen Freunden und Christoph Pump bedanken.



## Eidesstattliche Versicherung

Aszodi-Pump, Nora

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Proaktive Therapie des Atopischen Ekzems – Eine systematische  
Vergleichsbeurteilung von Therapieformen auf Basis kontrollierter Studiendaten**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre hiermit des Weiteren, dass die hier vorliegende Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 01.10.2020

---

Ort, Datum

Nora Aszodi-Pump

---

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand